

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 1 月 3 日 (03.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/000680 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K 31/428, 31/429, 31/4365, 31/437, 31/444, 31/4545, 31/454, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/501, 31/502, 31/496, 31/517, 31/5025, 31/519, 31/5377, A61P 7/02, 9/10, 29/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/06141

(22) 国際出願日: 2002 年 6 月 20 日 (20.06.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-187105 2001 年 6 月 20 日 (20.06.2001) JP  
特願2001-243046 2001 年 8 月 9 日 (09.08.2001) JP  
特願2001-311808 2001 年 10 月 9 日 (09.10.2001) JP  
特願 2001-398708 2001 年 12 月 28 日 (28.12.2001) JP  
PCT/JP02/02683 2002 年 3 月 20 日 (20.03.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

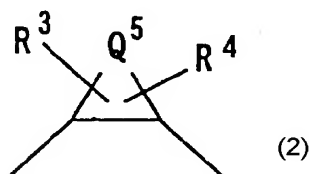
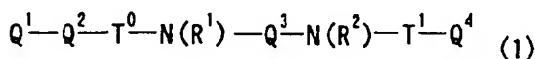
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 太田 敏晴 (OHTA, Toshiharu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小森谷 聡 (KOMORIYA, Satoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式

会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 吉野 利治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 魚戸 浩一 (UOTO, Kouichi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 中本 有美 (NAKAMOTO, Yumi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 内藤 博之 (NAITO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 望月 明慶 (MOCHIZUKI, Akiyoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永田 勉 (NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 菅野 英幸 (KANNO, Hideyuki) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 萩野谷 憲康 (HAGINOYA, Noriyasu) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 吉川 謙次 (YOSHIKAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 永持 雅敏 (NAGAMOCHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小林 祥三 (KOBAYASHI, Syozo) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-1 3 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 小野 誠

[続葉有]

(54) Title: DIAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ジアミン誘導体



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (1), salts thereof, solvates of the same or N-oxides of the same:  $Q^1-Q^2-T^0-N(R^1)-Q^3-N(R^2)-T^1-Q^4$  (1) wherein  $R^1$  and  $R^2$  represent each hydrogen, etc.;  $Q^1$  represents optionally substituted, saturated or unsaturated 5- or 6-membered hydrocarbyl, etc.;  $Q^2$  represents a single bond, etc.;  $Q^3$  represents the following group; (wherein  $Q^5$  represents  $C_{1-8}$  alkylene, etc.); and  $T^0$  and  $T^1$  represent each carbonyl, etc. These compounds are useful as preventives and/or remedies for brain infarction, cerebral embolism, myocardial infarction, angina, pulmonary infarction, pulmonary embolism, Buerger's disease, bottom venous thrombosis, disseminated intravascular coagulation, thrombosis following artificial valve/joint replacement, thrombosis and reocclusion following circulation reconstruction, systemic inflammatory responsive syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction (MODS), thrombosis in extracorporeal circulation or blood coagulation in collecting blood.

[続葉有]



WO 03/000680 A1



(ONO, Makoto) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6-13 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号 共同ビル Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

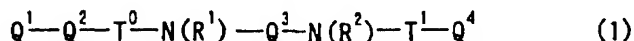
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

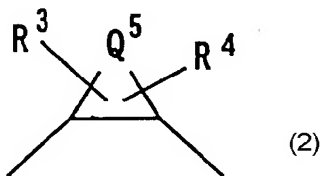
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 (1)



[式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子などを、 $Q^1$ は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基などを、 $Q^2$ は単結合などを、 $Q^3$ は下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数 1～8 のアルキレン基などを示す。) を、 $T^0$ 及び $T^1$ はカルボニル基などを示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群 (SIRS)、多臓器不全 (MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤として有用である。



## 明 細 書

## ジアミン誘導体

## 技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下、F X aと略す）を阻害して強力な抗血液凝固作用を示し経口投与も可能な新規な化合物またはそれを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関する。

## 背景技術

不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成などは血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年）。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、F X a阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後に、活性化第V I I I因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第I X因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化第V I I因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のF X aへの活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において活性

化された第X因子（F X a）はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成する。生成したトロンビンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンビンの生成はさらに増幅される。上記のようにF X aよりも上流の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、F X aよりも上流の凝固系酵素を阻害したのではF X aの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンビンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンビンを阻害するよりも上流に位置するF X aの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る（Thrombosis Research、15巻、617－629頁、1979年）。F X a阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいことことであり、この実験結果よりF X a阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

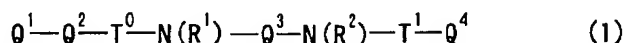
F X a阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンビンIIIやアンチトロンビンIII依存性のペントサッカライドなどは、生体内で血栓形成に实际的役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ（Thrombosis Research、68巻、507－512頁、1992年；Journal of Clinical Investigation、71巻、1383－1389頁、1983年；Mebio、14巻、8月号、92－97頁）、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド（TAP）（Science、248巻、593－596頁、1990年）およびアンチスタシン（AST）（Journal of Biological Chemistry、263巻、10162－10167頁、1988年）もF X aを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様にアンチトロンビンIII非依存性に凝固因子を直接阻害する経口投与可能な低分子のF X a阻害薬の開発が行われてきた。

従って、本発明の目的は、強力な F X a 阻害作用を有し、経口投与で速やかに十分かつ持続的な抗血栓効果を示す新規な化合物を提供することにある。

## 発明の開示

本発明者らは、新規な F X a 阻害薬の合成ならびに薬理作用の検討をした結果、強い F X a 阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示すジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシドを見出した。さらに、これらの化合物は、経口投与においても即効的かつ持続的に強く F X a を阻害し、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すことから、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防薬並びに治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式 (1)

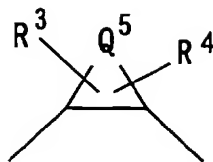


[式中、R<sup>1</sup>および R<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



〔基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。）を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよ

いカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N,N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N,N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N,N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は

一緒になって炭素数 1～5 のアルキレン基、炭素数 2～5 のアルケニレン基、炭素数 1～5 のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。) を示し;

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し;

T<sup>0</sup>はカルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数 1～5 のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数 1～5 のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数 1～5 のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-、基-C(=S)-N=N-、基-C(=NOR<sup>c</sup>)-C(=O)-N(R<sup>d</sup>)- (基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R<sup>d</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(

$=N-N(R^e)(R^f)-C(=O)-N(R^g)-$  (基中、 $R^e$ および $R^f$ は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 $R^g$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。) またはチオカルボニル基を示す。) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを提供するものである。

また、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する、医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および/または治療剤、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁/関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および/または治療剤を提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物(1)を製造するための中間体を提供するものである。

また本発明は、上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は上記一般式(1)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、一般式(1)で表される本発明のジアミン誘導体における置換基について説明する。

<基 $Q^4$ について>

基 $Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるア

リールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q<sup>4</sup>において、アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。アリールアルケニル基とは、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。アリールアルキニル基としては、炭素数6～14のアリール基と炭素数2～6のアルキニレン基で構成する基を意味し、例えばフェニルエチニル基等を挙げることができる。

ヘテロアリール基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族性の1価の基を意味し、総員数5または6のヘテロアリール基、例えばピリジル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基等を挙げることができる。ヘテロアリールアルケニル基は、上記のヘテロアリール基と炭素数2～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジルエテニル基等を挙げることができる。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることがで



きる。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基が一般式(1)中のT'と結合する位置は特に限定されない。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が1価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環は以下の①～③を示す。

①同種もしくは異種の飽和または不飽和の5～7員の複素環が2～3個縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、

②1個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1～2個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された2環性または3環性の縮合複素環、および

③2個の飽和または不飽和の5～7員の複素環と1個の飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素が縮合して形成された3環性の縮合複素環。

上記の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が一般式(1)中のT'と結合する位置は特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環を示し、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、チアジアジン、オキサジアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン、チアゼピン、オキサゼピン等を具体例として挙げることができる。また、飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素とは、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基の説明において例示した飽

和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素と同じものを示す。飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基の具体例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4-オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、4-オキソテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-

ベンゾオキサジアジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができる。

上記の縮合複素環式基の縮合形式には特に制限はなく、例えばナフチリジニル基では、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-または2, 7-ナフチリジニル基のいずれでもよく、チエノピリジル基では、チエノ[2, 3-b]ピリジル基、チエノ[2, 3-c]ピリジル基、チエノ[3, 2-b]ピリジル基、チエノ[3, 2-c]ピリジル基、チエノ[3, 4-b]ピリジル基、チエノ[3, 4-c]ピリジル基のいずれでもよく、チエノピロリル基では、チエノ[2, 3-b]ピロリル基、チエノ[2, 3-b]ピロリル基のいずれでもよく、チアゾロピリジル基では、チアゾロ[4, 5-b]ピリジル基、チアゾロ[4, 5-c]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-b]ピリジル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリジル基、チアゾロ[3, 4-a]ピリジル基、チアゾロ[3, 2-a]ピリジル基のいずれでもよく、チアゾロピリダジニル基では、チアゾロ[4, 5-c]ピリダジニル基、チアゾロ[4, 5-d]ピリダジニル基、チアゾロ[5, 4-c]ピリダジニル基、チアゾロ[3, 2-b]ピリダジニル基のいずれ

でもよく、ピロロピリジル基では、ピロロ [2, 3-b] ピリジル基、ピロロ [2, 3-c] ピリジル基、ピロロ [3, 2-b] ピリジル基、ピロロ [3, 2-c] ピリジル基、ピロロ [3, 4-b] ピリジル基、ピロロ [3, 4-c] ピリジル基のいずれでもよく、ピリドピリミジニル基では、ピリド [2, 3-d] ピリミジニル基、ピリド [3, 2-d] ピリミジニル基、ピリド [3, 4-d] ピリミジニル基、ピリド [4, 3-d] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-c] ピリミジニル基、ピリド [1, 2-a] ピリミジニル基のいずれでもよく、ピラノチアゾリル基では、ピラノ [2, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [4, 3-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 4-d] チアゾリル基、ピラノ [3, 2-d] チアゾリル基のいずれでもよく、フロピリジル基では、フロ [2, 3-b] ピリジル基、フロ [2, 3-c] ピリジル基、フロ [3, 2-b] ピリジル基、フロ [3, 2-c] ピリジル基、フロ [3, 4-b] ピリジル基、フロ [3, 4-c] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリジル基では、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジル基、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジル基、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジル基、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジル基のいずれでもよく、オキサゾロピリダジニル基では、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジニル基、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジニル基、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジニル基のいずれでもよく、ピロロチアゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] チアゾリル基、ピロロ [1, 2-c] チアゾリル基、ピロロ [2, 3-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 2-d] チアゾリル基、ピロロ [3, 4-d] チアゾリル基のいずれでもよく、ピロロオキサゾリル基では、ピロロ [2, 1-b] オキサゾリル基、ピロロ [1, 2-c] オキサゾリル基、ピロロ [2, 3-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 2-d] オキサゾリル基、ピロロ [3, 4-d] オキサゾリル基のいずれでもよく、ベンゾアゼピニル基では、1H-1-ベンゾアゼピニル基、1H-2-ベンゾアゼピニル基、1H

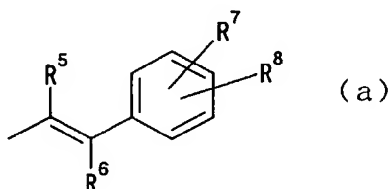
－3－ベンゾアゼピニル基のいずれでもよく、また4，5－ジヒドロ－1－オキソ－1H－2－ベンゾアゼピニル基のごとくジヒドロ－オキソ誘導体型のベンゾアゼピニル基でもよく、ベンゾジアゼピニル基では、1H－1，3－ベンゾジアゼピニル基、1H－1，4－ベンゾジアゼピニル基、1H－1，5－ベンゾジアゼピニル基のいずれでもよく、また4，5－ジヒドロ－4－オキソ－1H－1，3－ベンゾジアゼピニル基のごとくジヒドロ－オキソ誘導体型のベンゾジアゼピニル基でもよく、ベンゾトリアゼピニル基では、1H－1，3，4－ベンゾトリアゼピニル基、1H－1，3，5－ベンゾトリアゼピニル基のいずれでもよく、また4，5－ジヒドロ－5－オキソ－1H－1，3，4－ベンゾトリアゼピニル基のごとくジヒドロ－オキソ誘導体型のベンゾトリアゼピニル基でもよく、チエノアゼピニル基では、チエノ〔2，3－b〕アゼピニル基、チエノ〔2，3－c〕アゼピニル基、チエノ〔2，3－d〕アゼピニル基、チエノ〔3，2－c〕アゼピニル基、チエノ〔3，2－b〕アゼピニル基のいずれでもよく、また5，6，7，8－テトラヒドロ－4－オキソ－4H－チエノ〔3，2－c〕アゼピニル基のごとくジヒドロ－オキソ誘導体型のチエノアゼピニル基でもよく、チエノジアゼピニル基やチエノトリアゼピニル基においても同様にいずれの縮合型のものでもよく、またジヒドロ－オキソ誘導体型のものでもよく、ベンゾチアゼピニル基では、1H－1－ベンゾチアゼピニル基、1H－2－ベンゾチアゼピニル基、1H－3－ベンゾチアゼピニル基のいずれでもよく、また4，5－ジヒドロ－1－オキソ－1H－2－ベンゾチアゼピニル基のごとくジヒドロ－オキソ誘導体型のベンゾチアゼピニル基でもよく、ベンゾオキサゼピニル基では、1H－1－ベンゾオキサゼピニル基、1H－2－ベンゾオキサゼピニル基、1H－3－ベンゾオキサゼピニル基のいずれでもよく、また4，5－ジヒドロ－1－オキソ－1H－2－ベンゾオキサゼピニル基のごとくジヒドロ－オキソ誘導体型のベンゾオキサゼピニル基でもよく、さらにはこれらの縮合形式以外のものでもよい。

上記のアリール基、ヘテロアリール基、アリールアルケニル基、ヘテロアリー

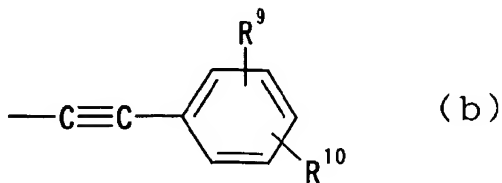
ルアルケニル基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基および飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個～3個置換した炭素数1～6のハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基など）、アルコキシアルキル基（例えば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基など）、カルボキシル基、カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基など）、アルコキシカルボニルアルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基など）、アシル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基などのアルカノイル基）、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基（例えば、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミ

ノ基) および5～6員の含窒素複素環式基(例えば、ピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基など)等を挙げることができる。

基Q<sup>4</sup>は、上記の基の中でも下記の12種の基(a)～(l)が好ましい。すなわち、

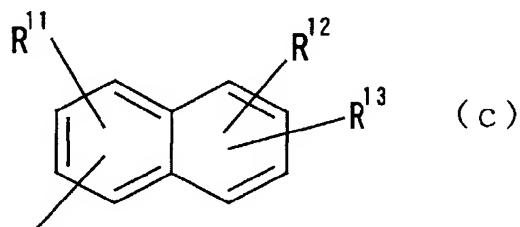


[基中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

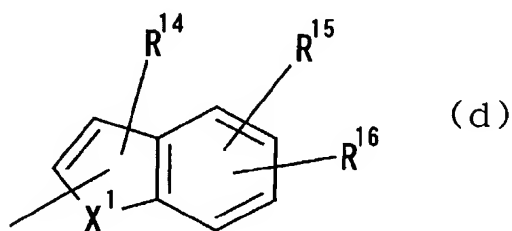


[基中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カ

ルボキシシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

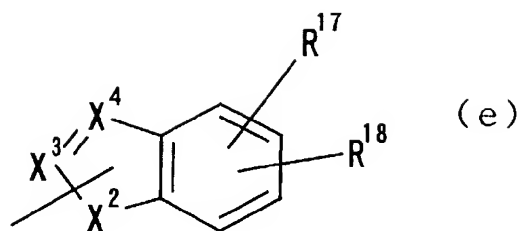


[基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

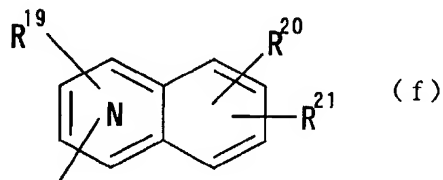


[基中、 $X^1$ は、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $NOH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

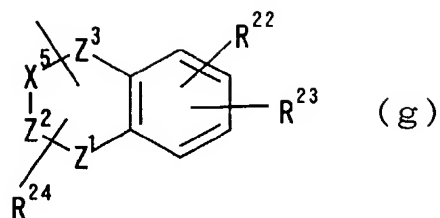




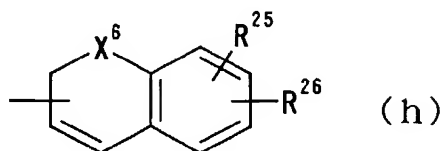
[基中、 $X^2$ は、NH、N、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHの場合を除く。]、



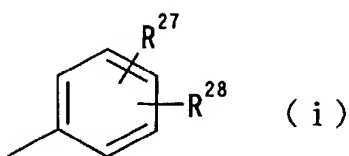
[基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



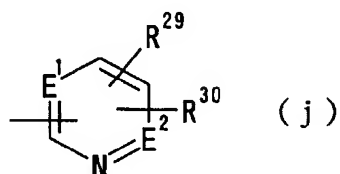
[基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ または $NH$ を示し、 $Z^1$ は $N$ 、 $NH$ または $O$ を示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $C$ または $N$ を示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $S$ 、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子またはアルキル基を示す。]、



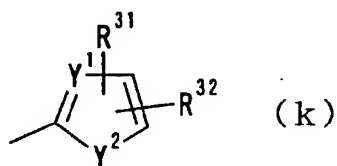
[基中、 $X^6$ は $O$ または $S$ を示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



〔基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



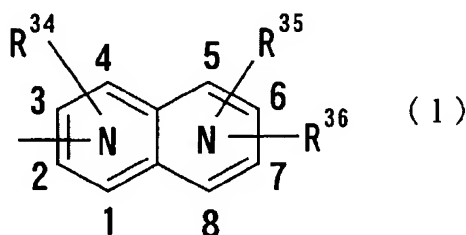
〔基中、 $E^1$ および $E^2$ はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



〔基中、 $Y^1$ はCHまたはNを示し、 $Y^2$ は、 $-N(R^{33})-$ （基中、 $R^{33}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。））、OまたはSを示し、 $R^{31}$ および

$R^{32}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

および、下記の基



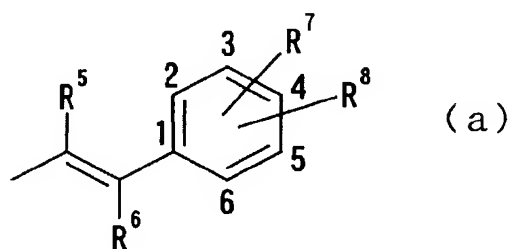
[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]が好ましい基として挙げられる。

以下に、これらの基について説明を加える。

上記の基中の $R^5 \sim R^{36}$ の説明にあるハロゲン原子はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示し、アルキル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のものを示し、アルケニル基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のものを示し、アルキニル基は直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のも

のを示し、ヒドロキシアルキル基は上記の $C_1-C_6$ アルキル基に水酸基 1 個が置換したものを示し、アルコキシ基は直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のものを示し、アルコキシアルキル基は上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基 1 個が置換したものを示し、カルボキシアルキル基は上記の $C_1-C_6$ アルキル基にカルボキシル基 1 個が置換したものを示し、アシル基は炭素数 1～6 のアルカノイル基（ホルミルを含む）、ベンゾイル基やナフトイル基等のアロイル基、または上記の $C_1-C_6$ アルカノイル基に前記の $C_6-C_{14}$ アリール基が置換したアリールアルカノイル基を示し、N-アルキルカルバモイル基は、上記の $C_1-C_6$ アルキル基が窒素原子上に置換したカルバモイル基を示し、N, N-ジアルキルカルバモイル基は、上記の $C_1-C_6$ アルキル基が窒素原子上に 2 個置換したカルバモイル基を示し、アルコキシカルボニル基は上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基とカルボニル基からなるものを示し、アルコキシカルボニルアルキル基は、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基 1 個が置換したものを示し、ハロゲノアルキル基は上記の $C_1-C_6$ アルキル基に 1～3 個のハロゲン原子が置換したものを示す。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

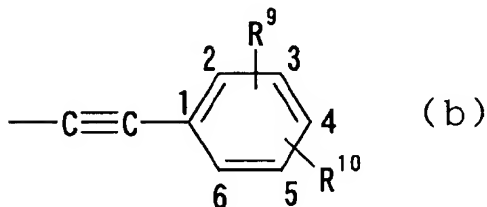
下記の基



[基中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^5$ および $R^6$ としては、水素原子またはアルキル基がさらに好ましく、

アルキル基の場合にはメチル基が好ましい。さらに、 $R^7$ および $R^8$ としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロスチリル基、フルオロスチリル基、ブロモスチリル基、エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基等を好ましい例として挙げることができる。

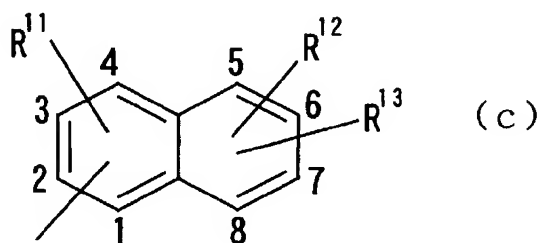
下記の基



[基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 $R^9$ および $R^{10}$ は各々独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が好ましい。さらに、 $R^9$ が水素原子であり、 $R^{10}$ が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、クロロフェニルエチニル

基、フルオロフェニルエチニル基、ブロモフェニルエチニル基、エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位が特に好ましい。具体的には、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基等を好ましい例として挙げることができる。

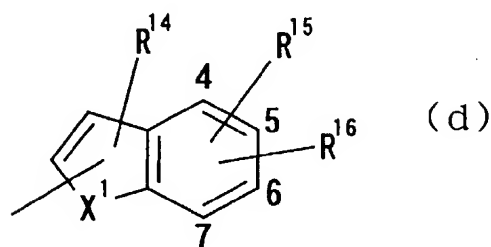
下記の基



[基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、前記と同じものを示し、1～8の数字は位置を示す。]において、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{11}$ としては、水素原子、アルキル基、ハロゲン原子および水酸基が好ましく、特に水素原子が好ましい。 $R^{12}$ および $R^{13}$ としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。上記のナフチル基は、1-ナフチル基よりも2-ナフチル基の方が好ましく、2-ナフチル基の場合にはハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上

記の式中の6位または7位が好ましく、6位が最も好ましい。さらに、これらのナフチル基に塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものがより好ましく、さらには塩素原子、フッ素原子、臭素原子、アルキニル基等が置換したものが特に好ましい。具体的には、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基等を好ましい例として挙げる事ができる。

下記の基



[基中、X<sup>1</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、X<sup>1</sup>はNH、NOH、N、OおよびSが好ましく、NH、OおよびSがより好ましい。R<sup>14</sup>は好ましくは水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルキル基であり、R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。R<sup>15</sup>およびR<sup>16</sup>としては、一方が水素原子もしくはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子または塩素原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、ア



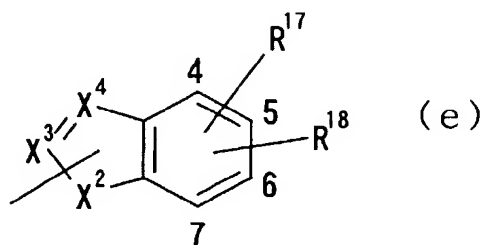
ルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位、5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインドリル基、5-フルオロインドリル基、5-ブロモインドリル基、5-エチニルインドリル基、5-メチルインドリル基、5-クロロ-4-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-フルオロインドリル基、5-フルオロ-3-クロロインドリル基、5-エチニル-3-フルオロインドリル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドリル基、5-クロロ-3-ホルミルイミドリル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドリル基、6-クロロインドリル基、6-フルオロインドリル基、6-ブロモインドリル基、6-エチニルインドリル基、6-メチルインドリル基、5-クロロベンゾチエニル基、5-フルオロベンゾチエニル基、5-ブロモベンゾチエニル基、5-エチニルベンゾチエニル基、5-メチルベンゾチエニル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチエニル基、6-クロロベンゾチエニル基、6-フルオロベンゾチエニル基、6-ブロモベンゾチエニル基、6-エチニルベンゾチエニル基、6-メチルベンゾチエニル基、5-クロロベンゾフリル基、5-フルオロベンゾフリル基、5-ブロモベンゾフリル基、5-エチニルベンゾフリル基、5-メチルベンゾフリル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフリル基、6-クロロベンゾフリル基、6-フルオロベンゾフリル基、6-ブロモベンゾフリル基、6-エチニルベンゾフリル基、6-メチルベンゾフリル基等を好ましい例として挙げる事ができ、これらの置換基がT'と結合する位置は、特に限定されるものではないが、上記の式(d)中の2位または3位が好ましく、具体的には5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロイン

ドールー 2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドールー 2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドールー 2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドールー 2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドールー 2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドールー 2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドールー 2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドールー 2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドールー 2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドールー 2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドールー 2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドールー 2-イル基、5-ブロモ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドールー 2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドールー 2-イル基、6-クロロインドールー 2-イル基、6-フルオロインドールー 2-イル基、6-ブロモインドールー 2-イル基、6-エチニルインドールー 2-イル基、6-メチルインドールー 2-イル基、5-クロロインドールー 3-イル基、5-フルオロインドールー 3-イル基、5-ブロモインドールー 3-イル基、5-エチニルインドールー 3-イル基、5-メチルインドールー 3-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドールー 3-イル基、6-クロロインドールー 3-イル基、6-フルオロインドールー 3-イル基、6-ブロモインドールー 3-イル基、6-エチニルインドールー 3-イル基、6-メチルインドールー 3-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-3-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、5-ブロモベン

ゾチオフェン-3-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-3-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-3-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-3-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-3-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-3-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-3-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-3-イル基、5-フルオロベンゾフラン-3-イル基、5-ブロモベンゾフラン-3-イル基、5-エチニルベンゾフラン-3-イル基、5-メチルベンゾフラン-3-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-クロロベンゾフラン-3-イル基、6-フルオロベンゾフラン-3-イル基、6-ブロモベンゾフラン-3-イル基、6-エチニルベンゾフラン-3-イル基、6-メチルベンゾフラン-3-イル基等がより好ましく；5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオ

ロインドールー２－イル基、５－クロロ－３－ホルミルインドールー２－イル基、  
 ５－フルオロ－３－ホルミルインドールー２－イル基、５－ブロモ－３－ホルミ  
 ルインドールー２－イル基、５－エチニル－３－ホルミルインドールー２－イル  
 基、５－クロロ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）インドールー２－イル  
 基、５－フルオロ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）インドールー２－イ  
 ル基、５－ブロモ－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）インドールー２－イ  
 ル基、５－エチニル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルバモイル）インドールー２－  
 イル基、５－クロロベンゾチオフェン－２－イル基、５－フルオロベンゾチオフ  
 ェン－２－イル基、５－ブロモベンゾチオフェン－２－イル基、５－エチニルベ  
 ンゾチオフェン－２－イル基、５－メチルベンゾチオフェン－２－イル基、５－  
 クロロ－４－フルオロベンゾチオフェン－２－イル基、６－クロロベンゾチオフ  
 ェン－２－イル基、６－フルオロベンゾチオフェン－２－イル基、６－ブロモベ  
 ンゾチオフェン－２－イル基、６－エチニルベンゾチオフェン－２－イル基、６  
 －メチルベンゾチオフェン－２－イル基、５－クロロベンゾフラン－２－イル基、  
 ５－フルオロベンゾフラン－２－イル基、５－ブロモベンゾフラン－２－イル基、  
 ５－エチニルベンゾフラン－２－イル基、５－メチルベンゾフラン－２－イル基、  
 ５－クロロ－４－フルオロベンゾフラン－２－イル基、６－クロロベンゾフラン  
 －２－イル基、６－フルオロベンゾフラン－２－イル基、６－ブロモベンゾフラ  
 ン－２－イル基、６－エチニルベンゾフラン－２－イル基、６－メチルベンゾフ  
 ラン－２－イル基が特に好ましい。

下記の基



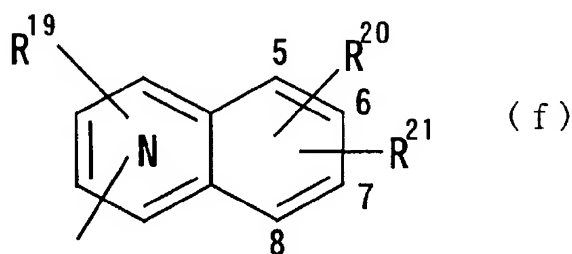
[基中、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、前記と同じものを示し、4～7の数字は位置を示す。]において、 $X^2$ は、NH、OまたはSであることが好ましく、 $X^3$ および $X^4$ は、いずれか一方がCHまたはCであることが好ましく、特に一方がCであることが好ましい。 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{17}$ および $R^{18}$ としては、一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の5位または6位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、5-クロロインダゾリル基、5-フルオロインダゾリル基、5-ブロモインダゾリル基、5-エチニルインダゾリル基、6-クロロインダゾリル基、6-フルオロインダゾリル基、6-ブロモインダゾリル基、6-エチニルインダゾリル基、5-クロロベンゾイミダゾリル基、5-フルオロベンゾイミダゾリル基、5-ブロモベンゾイミダゾリル基、5-エチニルベンゾイミダゾリル基、6-クロロベンゾイミダゾリル基、6-フルオロベンゾイミダゾリル基、6-ブロモベンゾイミダゾリル基、6-エチニルベンゾイミダゾリル基、5-クロロベンゾチアゾリル基、5-フルオロベンゾチアゾリル基、5-ブロモベンゾチアゾリル基、5-エチニルベンゾチアゾリル基、6-クロロベンゾチアゾリル基、6-フルオロベンゾチアゾリル基、6-ブロモベンゾチアゾリル基、6-エチニルベンゾチアゾリル基、5-クロロベンゾオキサゾリル基、5-フルオロベンゾオキサゾリル基、5-ブロモベンゾオキサゾリル基、5-エチニルベンゾオキサゾリル基、6-クロロベンゾオキサゾリル基、6-フルオロベン

ゾオキサゾリル基、6-ブロモベンゾオキサゾリル基、6-エチニルベンゾオキサゾリル基、5-クロロベンゾイソチアゾリル基、5-フルオロベンゾイソチアゾリル基、5-ブロモベンゾイソチアゾリル基、5-エチニルベンゾイソチアゾリル基、6-クロロベンゾイソチアゾリル基、6-フルオロベンゾイソチアゾリル基、6-ブロモベンゾイソチアゾリル基、6-エチニルベンゾイソチアゾリル基、5-クロロベンゾイソキサゾリル基、5-フルオロベンゾイソキサゾリル基、5-ブロモベンゾイソキサゾリル基、5-エチニルベンゾイソキサゾリル基、6-クロロベンゾイソキサゾリル基、6-フルオロベンゾイソキサゾリル基、6-ブロモベンゾイソキサゾリル基、6-エチニルベンゾイソキサゾリル基等を好ましい例として挙げることができ、これらの置換基がT<sup>1</sup>と結合する位置は、特に限定されるものではないが、5-クロロインダゾール-3-イル基、5-フルオロインダゾール-3-イル基、5-ブロモインダゾール-3-イル基、5-エチニルインダゾール-3-イル基、6-クロロインダゾール-3-イル基、6-フルオロインダゾール-3-イル基、6-ブロモインダゾール-3-イル基、6-エチニルインダゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-

イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、5-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソチアゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソチアゾール-3-イル基、5-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、5-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-クロロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-フルオロベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-ブロモベンゾイソキサゾール-3-イル基、6-エチニルベンゾイソキサゾール-3-イル基がより好ましく、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、5-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、6-クロロベンゾチアゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾチアゾール-2-イル基、6-エチニルベンゾチアゾール-2-イル基、5-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾオキサゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基、6-クロロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-フルオロベンゾオキサゾール-2-イル基、6-ブロモベンゾオキサゾール-

2-イル基、6-エチニルベンゾオキサゾール-2-イル基が特に好ましく、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブromoベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基

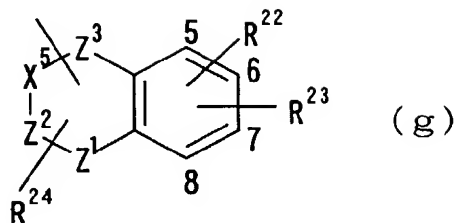


[基中、NはR<sup>19</sup>が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。R<sup>19</sup>は水素原子が特に好ましく、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、キノリニル基、イソキノリニル基、シンキノリニル基が挙げられ、6-クロロキノリニル基、6-フルオロキノリニル基、6-ブromoキノリニル基、6-エチニルキノリニル基、6-クロロイソキノリニル基、6-フルオロイソキノリニル基、



6-ブロモイソキノリニル基、6-エチニルイソキノリニル基、7-クロロシンノリニル基、7-フルオロシンノリニル基、7-ブロモシンノリニル基、7-エチニルシンノリニル基等が好ましく、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、6-クロロキノリン-3-イル基、6-フルオロキノリン-3-イル基、6-ブロモキノリン-3-イル基、6-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロキノリン-2-イル基、7-フルオロキノリン-2-イル基、7-ブロモキノリン-2-イル基、7-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、6-クロロイソキノリン-3-イル基、6-フルオロイソキノリン-3-イル基、6-ブロモイソキノリン-3-イル基、6-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基等が特に好ましく、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基



[基中、5～8の数字は位置を示し、 $X^5$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ または $NH$ を示し、 $Z^1$ は $N$ 、 $NH$ または $O$ を示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $C$ または $N$ を示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $S$ 、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は前記と同じものを示す。]

において、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。 $R^{24}$ としては、水素原子またはアルキル基が好ましく、アルキル基としては、メチル基が好ましい。 $R^{24}$ としては、水素原子が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、4-オキシジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、4-オキシジヒドロキナゾリン-2-イル基、4-オキソテトラヒドロシンノリニル基、4-オキシベンゾピラニル基、4-オキシベンゾチアジアジニル基、1,1-ジオキシシ-4-オキシベンゾチアジアジニル基、ベンズオキサジアジニル基等を挙げることができ、より具体的な基としては、6-クロロ-4-オキシジヒドロキノリニル

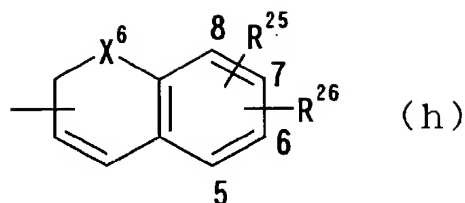
ル基、6-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-クロロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-フルオロ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-ブロモ-4-オキシジヒドロキノリニル基、7-エチニル-4-オキシジヒドロキノリニル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキシシンノリニル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-ブロモ-4

H-4-オキソベンゾピラニル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、7-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラニル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、7-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基、7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジニル基等が挙げられ；特に6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリ

ン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、7-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、7-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-4-オキソシンノリン-2-イル基、6-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-ブロモ-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、7-エチニル-4H-4-オキソベンゾピラン-2-イル基、6-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-フルオロ-1,

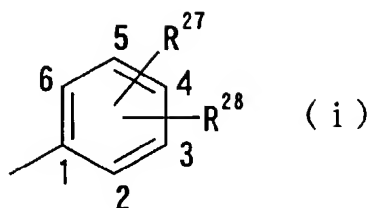
1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-クロロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、7-エチニル-1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジン-3-イル基、6-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、6-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-クロロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-フルオロ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-ブロモ-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基、7-エチニル-2H-1, 2, 4-ベンズオキサジアジン-3-イル基等が好ましく、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基が中でもさらに好ましい。

下記の基



[基中、 $X^6$ はOまたはSを示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は前記と同じものを示し、5～8の数字は位置を示す。]において、 $X^6$ はOが好ましく、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基が好ましい。 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、それらの一方が水素原子であり他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の6位または7位が好ましい。具体的な基としては、6-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、6-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、6-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、6-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基を挙げることができる。7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基が特に好ましい。

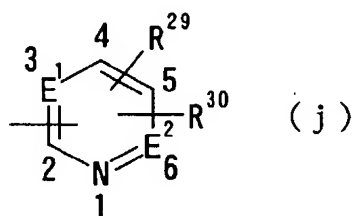
下記の基



〔基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。〕において、 $R^{27}$ および $R^{28}$ としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基またはN，N－ジアルキルカルバモイル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、フェニル基、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブromoフェニル基、エチニルフェニル基、クロロフルオロフェニル基等を好ましい例として挙げることができ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、置換基が1つの場合は、上記の式中の3位及び4位が特に好ましく、置換基が2つの場合は、上記の式中の4位と2位または3位との組合せが特に好ましい。具体的には、フェニル基、4－クロロフェニル基、4－フルオロフェニル基、4－ブromoフェニル基、4－エチニルフェニル基、3－クロロフェニル基、3－フルオロフェニル基、3－ブromoフェニル基、3－エチニルフェニル基、3－クロロ－4－フルオロフェニル基、4－クロロ－3－フルオロフェニル基、4－クロロ－2－フルオロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、4－ブromo－2－フルオロフェニル基、2－ブromo－4－フルオロフェニル基、2，4－ジクロロフェニル基、2，4－ジフルオロフェニル基、2，4



ージブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブromo-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブromo-2-メチルフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジブromoフェニル基を好ましい例として挙げる事ができる。

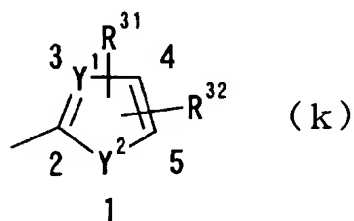


[基中、 $E^1$ 、 $E^2$ 、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は、前記と同じものを示し、1～6の数字は位置を示す。]において、 $R^{29}$ および $R^{30}$ としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、基 $T^1$ との結合が上記の式中の2位である場合、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブromo-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブromo-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-

フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリミジル基、5-フルオロ-2-ピリミジル基、5-ブロモ-2-ピリミジル基、5-エチニル-2-ピリミジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオロ-3-ピリダジニル基、4-ブロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダジニル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基等を好ましい例として挙げることができ、特に、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-フルオロ-3-ピリダジニル基、4-ブロモ-3-ピリダジニル基、4-エチニル-3-ピリダジニル基が好ましく、中でも、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリダジニル基、4-

ーフルオロー 3-ピリダジニル基、4-ブロモー 3-ピリダジニル基、4-エチニルー 3-ピリダジニル基がさらに好ましい。

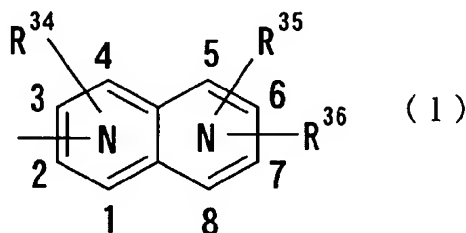
また、下記の基



[基中、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は、前記と同じものを示し、1～5の数字は位置を示す。]において、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>としては、一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。その場合のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。上記の式で表される具体的な基としては、チエニル基、ピロリル基、フリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基等が挙げられ、それらの基におけるハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式中の4位及び5位が特に好ましい。具体的には、4-クロロー 2-チエニル基、4-フルオロー 2-チエニル基、4-ブロモー 2-チエニル基、4-エチニルー 2-チエニル基、4-クロロー 2-ピロリル基、4-フルオロー 2-ピロリル基、4-ブロモー 2-ピロリル基、4-エチニルー 2-ピロリル基、4-クロロー 2-フリル基、4-フルオロー 2-フリル基、4-ブロモー 2-フリル基、4-エチニルー 2-フリル基、5-クロロー 2-チエニル基、5-フルオロー 2-チエニル基、5-ブロモー 2-チエニル基、5-エチニルー 2-チエニル基、5-クロロー 2-チアゾリル基、5-フルオロー 2-チアゾリル基、5-ブロモー 2-チアゾリル基、5

－エチニル－2－チアゾリル基、5－クロロ－2－オキサゾリル基、5－フルオロ－2－オキサゾリル基、5－ブロモ－2－オキサゾリル基、5－エチニル－2－オキサゾリル基等を挙げることができる。特に5－クロロ－2－チアゾリル基、5－フルオロ－2－チアゾリル基、5－ブロモ－2－チアゾリル基、5－エチニル－2－チアゾリル基が好ましい。

さらには、下記の基



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ ～ $R^{36}$ は前記と同じものを示す。]において、それぞれの窒素原子の位置はいずれの位置関係でもよく、 $R^{34}$ は水素原子またはハロゲン原子が好ましく、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は一方が水素原子またはハロゲン原子であり、他方が水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基である場合が好ましく、中でも他方が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基である場合が特に好ましい。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましく、アルキル基としてはメチル基が好ましく、アルキニル基としては、エチニル基が特に好ましい。ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基が置換する位置としては、特に限定されるべきものではないが、上記の式で表される具体的な基としては、6－クロロ－1，5－ナフチリジン－2－イル基、6－フルオロ－1，5－ナフチリジン－2－イル基、6－ブロモ－1，5－ナフチリジン－2－イル基、6－エチニル－1，5－ナフチリジン－2－イル基、7－クロロ－1，5－ナフチリ

ジン-2-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-ブ  
ロモ-1, 5-ナフチリジン-2-イル基、7-エチニル-1, 5-ナフチリジ  
ン-2-イル基、6-クロロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオ  
ロ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-  
3-イル基、6-エチニル-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-  
1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-1, 5-ナフチリジン-3  
-イル基、7-ブロモ-1, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1,  
5-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル  
基、6-フルオロ-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、6-ブロモ-1, 7-  
ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 7-ナフチリジン-2-イル基、  
6-クロロ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 7-ナフ  
チリジン-3-イル基、6-ブロモ-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-  
エチニル-1, 7-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-1, 8-ナフチリ  
ジン-2-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-ブ  
ロモ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-エチニル-1, 8-ナフチリジ  
ン-2-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-フルオ  
ロ-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、7-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-  
2-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-2-イル基、6-クロロ-  
1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3  
-イル基、6-ブロモ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-1,  
8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル  
基、7-フルオロ-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-1, 8-  
ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-1, 8-ナフチリジン-3-イル基、  
6-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 5-ナフ  
チリジン-3-イル基、6-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、6-  
エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 5-ナフチリ

ジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 6-ナフチリジン-3-イル基、6-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-ブロモ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、6-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-クロロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 8-ナフチリジン-3-イル基、等が挙げられ、特に好ましいものとしては、7-クロロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-フルオロ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-ブロモ-2, 5-ナフチリジン-3-イル基、7-エチニル-2, 5-ナフチリジン-3-イル基等が挙げられる。

上記の(a)～(1)の12種の基に加えて、置換基を有することもあるチエノピロリル基も好ましい。置換基は1～3個有してもよく、置換基としては、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基およびアルコキシカルボニルアルキル基を挙げることができ、中でも、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基およびハロゲノアルキル基が好ましい。具体的には、2-クロロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基等を好

ましいものとして挙げることができる。

<基Q'について>

本発明においては、Q'は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えばシクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、フェニル基等を挙げることができ、シクロペンチル基、シクロヘキシル基およびフェニル基が好ましく、フェニル基がより好ましい。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する複素環が1価の基となったものを示し、例えばフリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基およびトリアゼピニル基等を挙げることができ、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チアジアジニル基およびトリアゾリル基が好ましく、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基およびピペリジニル基がより

好ましい。また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基と同じものを意味し、具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができ、インデニル基、インダニル基、ナフチル基およびテトラヒドロナフチル基が好ましい。

飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中のQ<sup>4</sup>の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基と同じものを意味し、具体的な例としては、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、キノリル基、ジヒドロキノリル基、4-オキソジヒドロキノリル基(ジヒドロキノリン-4-オン)、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、4H-4-オキソベンゾピラニル基、3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、4H-キノリジニル基、キナゾリニル基、ジヒドロキナゾリニル基、テトラヒドロキナゾリニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、シンノリニル基、テトラヒドロシンノリニル基、インドリジニル基、テトラヒドロインドリジニル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、ピロロピリ



ミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピリドキナゾリニル基、ジヒドロピリドキナゾリニル基、ピリドピリミジニル基、テトラヒドロピリドピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チエノピロリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、シクロペンタピラニル基、チエノフラニル基、フロピラニル基、ピリドオキサジニル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾピリジル基、テトラヒドロイミダゾピリジル基、ピラジノピリダジニル基、ベンズイソキノリル基、フロシンノリル基、ピラゾロチアゾロピリダジニル基、テトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、ヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、イミダゾトリアジニル基、オキサゾロピリジル基、ベンゾオキセピニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾトリアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、チエノジアゼピニル基、チエノトリアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基等を挙げることができるが、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、チエノピリジル基、テトラヒドロチエノピリジル基、チエノピロリル基、チアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、チアゾロピリダジニル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ピロロピリミジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ピラノチアゾリル基、ジヒド

ロピラノチアゾリル基、フロピリジル基、テトラヒドロフロピリジル基、オキサゾロピリジル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ピロロピリジル基、ジヒドロピロロピリジル基、テトラヒドロピロロピリジル基、オキサゾロピリダジニル基、テトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、ピロロチアゾリル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、ピロロオキサゾリル基、ジヒドロピロロオキサゾリル基、チアゾロピリミジニル基、ジヒドロチアゾロピリミジニル基、ベンゾアゼピニル基、テトラヒドロベンゾアゼピニル基、チアゾロアゼピニル基、テトラヒドロチアゾロアゼピニル基、チエノアゼピニル基、テトラヒドロチエノアゼピニル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましく、特にテトラヒドロベンゾチアゾリル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリダジニル基、ジヒドロピロロピリミジニル基、ジヒドロピラノチアゾリル基、テトラヒドロオキサゾロピリジル基、ジヒドロピロロチアゾリル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基が好ましい。

上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばチエノピリジンでは、チエノ[2, 3-b]ピリジン、チエノ[2, 3-c]ピリジン、チエノ[3, 2-b]ピリジン、チエノ[3, 2-c]ピリジン、チエノ[3, 4-b]ピリジン、チエノ[3, 4-c]ピリジンのいずれでもよいが、チエノ[2, 3-c]ピリジンおよびチエノ[3, 2-c]ピリジンが好ましい。チエノピロリル基では、チエノ[2, 3-b]ピロリル、チエノ[3, 2-b]ピロリル基のいずれでもよい。チアゾロピリジンでは、チアゾロ[4, 5-b]ピリジン、チアゾロ[4, 5-c]ピリジン、チアゾロ[5, 4-b]ピリジン、チアゾロ[5, 4-c]ピリジン、チアゾロ[3, 4-a]ピリジン、チアゾロ[

3, 2-a] ピリジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-c] ピリジンおよびチアゾロ [5, 4-c] ピリジンが好ましい。チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよいが、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジンが好ましい。ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、ピロロ [2, 3-c] ] ピリジンおよびピロロ [3, 2-c] ピリジンが好ましい。ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4-d] ピリミジンが好ましい。ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジン、ピリド [4, 3-d] ピリミジン、ピリド [1, 2-c] ピリミジン、ピリド [1, 2-a] ピリミジンのいずれでもよいが、ピリド [3, 4-d] ピリミジンおよびピリド [4, 3-d] ピリミジンが好ましい。ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよいが、ピラノ [4, 3-d] チアゾールおよびピラノ [3, 4-d] チアゾールが好ましい。フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよいが、フロ [2, 3-c] ] ピリジンおよびフロ [3, 2-c] ピリジンが好ましい。オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれで

もよく、オキサゾロ [4, 5 - c] ピリジンおよびオキサゾロ [5, 4 - c] ピリジンが好ましい。オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5 - c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5 - d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4 - c] ピリダジン、オキサゾロ [3, 4 - b] ピリダジンのいずれでもよいが、オキサゾロ [4, 5 - d] ピリダジンが好ましい。ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1 - b] チアゾール、ピロロ [1, 2 - c] チアゾール、ピロロ [2, 3 - d] チアゾール、ピロロ [3, 2 - d] チアゾール、ピロロ [3, 4 - d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロ [3, 4 - d] チアゾールが好ましい。ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1 - b] オキサゾール、ピロロ [1, 2 - c] オキサゾール、ピロロ [2, 3 - d] オキサゾール、ピロロ [3, 2 - d] オキサゾール、ピロロ [3, 4 - d] オキサゾールのいずれでもよいが、ピロロ [3, 4 - d] オキサゾールが好ましい。ベンゾアゼピンでは、1H-1-ベンゾアゼピン、1H-2-ベンゾアゼピン、1H-3-ベンゾアゼピンのいずれでもよいが、1H-3-ベンゾアゼピンが好ましい。チアゾロ [4, 5 - c] アゼピンでは、4H-チアゾロ [4, 5 - c] アゼピン、4H-チアゾロ [4, 5 - d] アゼピン、4H-チアゾロ [5, 4 - c] アゼピンのいずれでもよいが、4H-チアゾロ [4, 5 - d] アゼピンが好ましい。チエノ [2, 3 - c] アゼピンでは、4H-チエノ [2, 3 - d] アゼピン、4H-チエノ [3, 2 - c] アゼピンのいずれでもよいが、4H-チエノ [2, 3 - d] アゼピンが好ましい。

また、これらの複素環式基のうち、含窒素複素環式基では、N-オキシドとなってもよい。なお、上記の置換基がQ<sup>2</sup>と結合する位置は、特に限定されない。

上記の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が

1 個～3 個置換したハロゲンアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基（以下、 $C_1-C_6$ アルキル基といい、直鎖状、分枝状および環状のものを意味する；例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基などの直鎖または分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロプロピル基などの $C_3-C_6$ シクロアルキル基）、 $C_3-C_6$ シクロアルキル $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、シクロプロピルメチル基など）、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル基など）、 $C_1-C_6$ アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル基、カルボキシル基、 $C_2-C_6$ カルボキシアルキル基（例えば、カルボキシメチル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、 $C_2-C_6$ アルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、 $C_2-C_6$ アルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）、アミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、アミノメチル基、アミノエチル基など）、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、N-メチルアミノメチル基、N-エチルアミノメチル基など）、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、N, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノエチル基など）、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、メトキシカルボニルアミノエチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基など）、 $C_1-C_6$ アルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、メチルプロピオニル基、シクロペンタンカルボニル基など）、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、アセチルアミ

ノメチル基など)、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基など)、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ $C_1-C_6$ アルキル基(例えば、メタンスルホニルアミノメチル基など)、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基など)、N, N-ジ( $C_1-C_6$ アルキル)カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基など)、 $C_1-C_6$ アルキルアミノ基(例えば、N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基など)、ジ( $C_1-C_6$ アルキル)アミノ基(例えば、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基など)、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基(例えば、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピラニル基など)、上記の5~6員の複素環式基- $C_1-C_4$ アルキル基(例えば、モルホリノメチル基など)および上記の5~6員の複素環式基-アミノ- $C_1-C_4$ アルキル基(例えば、N-(オキサゾール-2-イル)アミノメチル基など)等を挙げることができる。

Q'の具体的な例を示すならば、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-シクロプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-カルボキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-ブチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル基、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-イル基、6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン-2-イル基、5-メ

チルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、5-メチルー 4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル基、5, 7-ジヒドロ-6-メチルピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2-イル基、5, 6-ジメチルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル基、5, 6-ジメチルー 4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル基、5-ジメチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル基、5-(4-ピリジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル基、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-イル基等の2環性複素環式基、4-ピリジル基、2-ピリジル基等のピリジル基、4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基等のジヒドロオキサゾリル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル] チオフェン-2-イル基、4-[N-(4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-N-メチルアミノメチル]-3-クロロチオフェン-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル) チアゾール-2-イル基、5-(N-メチルアミノメチル) チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル) チアゾール-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル) チオフェン-2-イル基、5-(N, N-ジメチルアミノメチル) ピリジン-2-イル基等の5~6員の複素環式基を挙げることができる。ただし、これらの例は、何らQ<sup>1</sup>について限定するものではない。

#### <基Q<sup>2</sup>について>

基Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5~7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基 $Q^2$ において、2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とは、一般式(1)中の $Q^4$ の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、シクロヘキシレン基、シクロヘキセニレン基、フェニレン基等を挙げることができ、シクロヘキシレン基およびフェニレン基が好ましい。

2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基とは、一般式(1)中の $Q^4$ の説明において記載した飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、フラン、ピロール、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、オキサジン、オキサジアジン、モルホリン、チアジン、チアジアジン、チオモルホリン、テトラゾール、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、トリアゼピン等が2価の基となったものを挙げることができ、中でもピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、フラザン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロリジン、ピペラジン、ピペリジン、トリアゾール、トリアジン、アゼピン、ジアゼピンおよびトリアゼピンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基としては、一般式(1)中の $Q^4$ の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、インデン、インダン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が2価の基となったものを挙げることができ、インダンおよびナフタレンが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。

2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基としては、一般式(1)中の $Q^4$ の説明において記載した飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環が2価の基となったものを意味し、具体的な例としては、ベ



ンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、キノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、シンノリン、テトラヒドロシンノリン、インドリジン、テトラヒドロインドリジン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロベンゾチアゾール、ナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、チエノピリジン、テトラヒドロチエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、テトラヒドロチアゾロピリダジン、ピロロピリジン、ジヒドロピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピロロピリミジン、ジヒドロピロロピリミジン、ジヒドロピリドキナゾリン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、テトラヒドロフロピリジン、オキサゾロピリジン、テトラヒドロオキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、テトラヒドロオキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾール、ジヒドロピロロオキサゾール、ベンゾアゼピン等が2価の基となったものを挙げることができ、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾチアゾール、ナフチリジン、チエノピリジン、チアゾロピリジン、テトラヒドロチアゾロピリジン、チアゾロピリダジン、ピロロピリジン、テトラヒドロピロロピリジン、ピリドピリミジン、ピラノチアゾール、ジヒドロピラノチアゾール、フロピリジン、オキサゾロピリジン、オキサゾロピリダジン、ピロロチアゾール、ジヒドロピロロチアゾール、ピロロオキサゾールおよびジヒドロピロロオキサゾールが2価の基となったものを好ましい例として挙げることができる。上記の縮合複素環式基における縮合の形式には特に制限はなく、例えばナフチリジンでは、1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-, 2, 7-ナフチリジンのいずれでもよく、チエノピリジンでは、チエノ [2, 3-b] ピリジン、チエノ [2, 3-c] ピリジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、チエノ [3, 2-c] ピリジン、チエ

ノ [3, 4-b] ピリジン、チエノ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリジンでは、チアゾロ [4, 5-b] ピリジン、チアゾロ [4, 5-c] ピリジン、チアゾロ [5, 4-b] ピリジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリジン、チアゾロ [3, 4-a] ピリジン、チアゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、チアゾロピリダジンでは、チアゾロ [4, 5-c] ピリダジン、チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン、チアゾロ [5, 4-c] ピリダジン、チアゾロ [3, 2-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロピリジンでは、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 4-b] ピリジン、ピロロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、ピロロピリミジンでは、ピロロ [3, 4-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピリドピリミジンでは、ピリド [2, 3-d] ピリミジン、ピリド [3, 2-d] ピリミジン、ピリド [3, 4-d] ピリミジンのいずれでもよく、ピラノチアゾールでは、ピラノ [2, 3-d] チアゾール、ピラノ [4, 3-d] チアゾール、ピラノ [3, 4-d] チアゾール、ピラノ [3, 2-d] チアゾールのいずれでもよく、フロピリジンでは、フロ [2, 3-b] ピリジン、フロ [2, 3-c] ピリジン、フロ [3, 2-b] ピリジン、フロ [3, 2-c] ピリジン、フロ [3, 4-b] ピリジン、フロ [3, 4-c] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリジンでは、オキサゾロ [4, 5-b] ピリジン、オキサゾロ [4, 5-c] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-b] ピリジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリジン、オキサゾロ [3, 4-a] ピリジン、オキサゾロ [3, 2-a] ピリジンのいずれでもよく、オキサゾロピリダジンでは、オキサゾロ [4, 5-c] ピリダジン、オキサゾロ [4, 5-d] ピリダジン、オキサゾロ [5, 4-c] ピリダジン、オキサゾロ [3, 4-b] ピリダジンのいずれでもよく、ピロロチアゾールでは、ピロロ [2, 1-b] チアゾール、ピロロ [1, 2-c] チアゾール、ピロロ [3, 2-d] チアゾール

ル、ピロロ [3, 4-d] チアゾールのいずれでもよく、ピロロオキサゾールでは、ピロロ [2, 1-b] オキサゾール、ピロロ [1, 2-c] オキサゾール、ピロロ [2, 3-d] オキサゾール、ピロロ [3, 2-d] オキサゾール、ピロロ [3, 4-d] オキサゾールのいずれでもよく、またこれらの縮合形式以外のものでもよい。

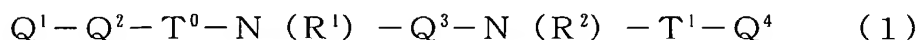
上記の2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、および2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基は、それぞれ1～3個の置換基を有することもあり、その置換基としては、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子のハロゲン原子、ハロゲン原子が1個から3個置換したハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基（例えば、メトキシカルボニルアミジノ基、エトキシカルボニルアミジノ基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基（例えば、ビニル基、アリル基など）、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基（例えば、エチニル基、プロピニル基など）、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）およびカルバモイル基等を挙げることができる。

上記のQ<sup>2</sup>のうち、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基および置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基が好ましく、中でも単結合、

2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基、2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ～ 7 員の複素環式基がより好ましい。

さらに、基  $Q^1$  が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基である場合には、基  $Q^2$  は単結合が好ましい。ここで、上記の組み合わせにおいて、 $Q^2$  が単結合である場合とは、一般式

(1)



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^0$  および  $T^1$  は、前記と同じものを示す。]

が、下記の一般式 (1')



[式中、 $Q^1$  は、上記の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $T^0$  および  $T^1$  は、前記と同じものを示す。]

となることを意味する。

さらに好ましくは、基  $Q^1$  が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換

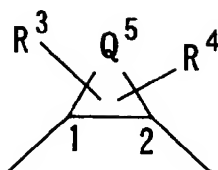
基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基であり、基 $Q^2$ が単結合であるものが好ましい。

また、基 $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基である場合には、基 $Q^2$ が、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基であるものが好ましく、基 $Q^1-Q^2$ としては、4-(4-ピリジル)フェニル基、4-(2-ピリジル)フェニル基、5-(4-ピリジル)チアゾリル基、1-(4-ピリジル)ピペリジル基、4-(4-ピリジル)ピペリジル基、4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル基、ビフェニル基、4-(2-アミノスルフォニルフェニ

ル) フェニル基、4-(2-アミジノフェニル) フェニル基、4-(2-メチルスルフォニルフェニル) フェニル基、4-(2-アミノメチルフェニル) フェニル基、4-(2-カルバモイルフェニル) フェニル基、4-(2-イミダゾリル) フェニル基、4-(1-メチル-2-イミダゾリル) フェニル基、4-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミジン-2-イル) フェニル基、4-(1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリミジン-2-イル) フェニル基、4-(5-テトラゾリル) フェニル基、1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イル基、3-(4-ピペリジル) イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-アミジノフェニル) イソオキサゾリン-5-イル基、3-(4-ピペリジル) イソオキサゾリジン-5-イル基、3-(4-アミジノフェニル) イソオキサゾリジン-5-イル基、2-(4-ピペリジル)-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル基、2-(4-アミノフェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル基、4-(4-ピペリジル) ピペリジン-1-イル基、4-(4-ピペリジル) ピペラジン-1-イル基、4-(4-ピペラジニル) ピペラジン-1-イル基、1-(4-ピリミジニル) ピペリジン-1-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-イル基、1-(4-ピリミジニル) ピロリジン-3-イル基、1-(4-メチルピリミジン-6-イル) ピペラジン-4-イル基、1-(2-メチルピリミジン-4-イル) ピロリジン-4-イル基、1-(6-クロロピリミジン-4-イル) ピペリジン-4-イル基、5-(4-クロロフェニル) チオフェン-2-イル基、2-(4-クロロフェニル) チアゾール-4-イル基、3-(4-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-イル基、4-(4-ピリミジニル) フェニル基、4-(4-イミダゾリル) フェニル基などを好ましい例として挙げることができる。

#### <基Q<sup>3</sup>について>

基Q<sup>3</sup>は、下記の基



〔基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示し、1および2は位置を示す。）を示し；

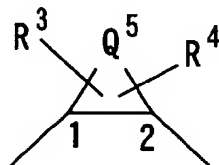
$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置き換え、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていて

もよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一



緒になって炭素数 1～5 のアルキレン基、炭素数 2～5 のアルケニレン基、炭素数 1～5 のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。]

下記の基について、詳細に説明する。



[基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、前記と同じものを示し、1 および 2 は位置を示す。]

上記の基 $Q^5$ を含む環状構造の部分は、1 個の二重結合を有してもよい 3～10 員の 2 価の環状炭化水素基または 1～2 個の異原子を有する 5～12 員の 2 価の複素環式基であるが、3～8 員の 2 価の環状炭化水素基または 5～8 員の 2 価の複素環式基が好ましく、5～7 員の 2 価の環状炭化水素基または 5～7 員の 2 価の複素環式基がより好ましい。中でも、 $Q^5$ が炭素数 3～6 のアルキレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して 0 または 1 を示し、 $A$ は前記に同じ。）であるものが好ましい。特に $Q^5$ が炭素数 4 のアルキレン基であるものが好ましい。

また、この環状炭化水素基または複素環式基は、1 位と 2 位との関係においてシスおよびトランス構造をとり得るが、5 員の場合にはトランスが好ましく、6～7 員の場合にはシスおよびトランスの両方とも好ましい。

上記の置換基 $R^3$ および $R^4$ について詳細に説明する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。アルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルキル基（例えば、メチル基、シクロプロピル基、イソブチル基など）が挙げられ、ハロゲノアルキル基としては、上記のアルキル基に 1～3 個のハロゲン原子が置換したもの（例えば、クロロメチル基、1-ブromoエチル基、トリフルオロメチル基など）が挙げられる。シアノア

ルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に1個のシアノ基が置換したもの（例えば、シアノメチル基、1-シアノエチル基など）が挙げられる。アルケニル基としては二重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの（例えば、ビニル基、アリル基など）が挙げられる。アルキニル基としては三重結合1個を有する直鎖状または分枝状の炭素数2～6のもの（例えば、エチニル基、プロピニル基など）が挙げられる。アシル基としては、 $C_1-C_6$ のアルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基など）、ベンゾイル基、ナフトイル基等の $C_7-C_{15}$ アロイル基、または上記の $C_1-C_6$ アルカノイル基に $C_6-C_{14}$ アリール基1個が置換したアリールアルカノイル基（例えば、フェナセチル基など）が挙げられる。アシルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記のアシル基1個が置換したもの（例えば、アセチルメチル基など）が挙げられる。アルコキシ基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルコキシ基（例えば、メトキシ基、シクロプロポキシ基、イソプロポキシ基など）が挙げられる。アルコキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基1個が置換したもの（例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基など）が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に1個の水酸基が置換したもの（例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基など）が挙げられる。カルボキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に1個のカルボキシル基が置換したもの（例えば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基とカルボニル基から構成される基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記のアルコキシカルボニル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基など）が挙げられる。カルバモイルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基にカルバモイル基が置換した基（例えば、カルバモイルメチル

基、カルバモイルエチル基)が挙げられる。

ヘテロアリール基としては、一般式(1)のQ<sup>4</sup>の説明にあるヘテロアリール基と同じものが挙げられる。ヘテロアリールアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に上記のヘテロアリール基1個が置換したもの(例えば、チエニルメチル基、ピリジルエチル基など)が挙げられる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6~14のものが挙げられ、アリール基には、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルカノイル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、上記のC<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>アルケニル基、上記のC<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>アルキニル基、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>ハロゲノアルキル基、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基等から選ばれる1~3個の基が置換していてもよい。アラルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に上記のC<sub>6</sub>–C<sub>14</sub>アリール基1個が置換したもの(例えば、ベンジル基、フェネチル基など)が挙げられる。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。置換基を有してもよいアシルアミノ基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アシル基がアミノ基に置換したもの(例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基など)の他に、アシル基上にハロゲン原子、水酸基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシ基、アミノ基、N–C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、N, N–ジ–C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、カルボキシル基、C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基等が1ないし複数個置換したアシル基(例えば、2–メトキシアセチルアミノ基、3–アミノプロピオニルアミノ基など)が挙げられる。アシルアミノアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アシルアミノ基が上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、ホルミルアミノメチル基、アセチルアミノメチル基など)が挙げられる。アミノアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基にアミノ基が1個置換したもの(例えば、アミノメチル基、1–アミノエチル基など)が挙げられる。N–アルキルアミノアルキル基としては、アミノ–C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基の窒素原子上にC<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>アルキル基1個が置換したもの(例えば、N–メチルアミノメチル基、N–メチ

ルアミノエチル基など)が挙げられる。N, N-ジアルキルアミノアルキル基としては、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基の窒素原子上にC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基2個が置換したもの(例えば、N, N-ジメチルアミノメチル基、N-エチル-N-メチルアミノエチル基など)が挙げられる。N-アルケニルカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、アリルカルバモイル基など)が挙げられる。N-アルケニルカルバモイルアルキル基としては、上記のN-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基がC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、アリルカルバモイルエチル基など)が挙げられる。N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基としては、上記のN-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基が置換したもの(例えば、N-アリル-N-メチルカルバモイル基など)が挙げられる。N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基としては、上記のN-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルカルバモイルアルキル基の窒素原子上に直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基が置換したもの(例えば、N-アリル-N-メチルカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、メトキシカルバモイル基など)が挙げられる。N-アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、メトキシカルバモイルメチル基など)が挙げられる。N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基としては、直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基およびC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基がカルバモイル基に置換したもの(例えば、N-エチル-N-メトキシカルバモイル基など)が挙げられる。N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基としては、上記のN-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの(例えば、N-エチル-N-メトキシカルバモイルメチ

ル基など）が挙げられる。1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基としては、カルバゾイル基の他に、1～3個の直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基が置換したカルバゾイル基（例えば、1-メチルカルバゾイル基、1, 2-ジメチルカルバゾイル基など）が挙げられる。アルキルスルホニル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基（例えば、メタンスルホニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアルキル基としては、上述の $C_1-C_6$ アルキルスルホニル基が直鎖状もしくは分枝状の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、メタンスルホニルメチル基など）が挙げられる。アルコキシイミノ基としては、 $C_1-C_6$ アルコキシイミノ基（例えば、メトキシイミノ基、エトキシイミノ基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアルキル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルメチルアミノ基、エトキシカルボニルプロピルアミノ基など）が挙げられる。カルボキシアルキルアミノ基としては、アミノ基に上記のカルボキシ $C_1-C_6$ アルキル基が1個置換したもの（例えば、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノ基としては、アミノ基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニル基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアミノアルキル基としては、上記のアルキル基に上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアミノ基1個が置換したもの（例えば、メトキシカルボニルアミノメチル基、tert-ブトキシカルボニルアミノエチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基は、ヒドロキシ基、アミノ基、 $N-C_1-C_6$ アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、シアノ基、カルバモイル基、 $C_1-C_6$ アルコキシ基、 $C_1-C_6$ アルカノイル基、 $C_1-C_6$ アルカノイルアミノ基、 $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状の $C_1-C$

<sub>6</sub>アルキル基で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-カルボキシメチルカルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基とは、ヒドロキシ基、アミノ基、N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、アミジノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基等で置換されていてもよい直鎖状、分枝状もしくは環状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基2個で置換されたカルバモイル基を示し、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N, N-ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-シアノエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基などを挙げることができる。アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルメチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基としては、上述のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有しても

よいN, N-ジアルキルカルバモイル基が直鎖状もしくは分枝状のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基など）が挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基は、飽和または不飽和の複素環とカルボニル基から構成される基で、複素環とは1～3個の異原子（窒素原子、酸素原子、イオウ原子など）を含んでもよい3～6員の複素環を意味し、その複素環にはヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基等の置換基があってもよく、具体的には、アジリジニルカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジニルカルボニル基、3-メトキシアゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジニルカルボニル基、3-フルオロピロリジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基、テトラヒドロピラニルカルボニル基、ピリジニルカルボニル基、フロイル基、チオフェンカルボニル基等を挙げることができる。置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、アゼチジニルカルボニルメチル基、ピロリジニルカルボニルエチル基など）が挙げられる。置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基と酸素原子から構成される3～6員の複素環カルボニルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、ピペリジニルカルボニルオキシエチル基、モルホリニルカルボニルオキシメチル基など）が挙げられる。カルバモイルオキシアルキル基としては、カルバモイル基と酸素原子から構成されるカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、カルバモイルオキシメチル基、カルバモイルオキシエチル基など）が挙げられる。N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよい

N-アルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN-アルキルカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、N-メチルカルバモイルオキシメチル基、N-メチルカルバモイルオキシエチル基など）が挙げられる。N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基と酸素原子から構成されるN, N-ジアルキルカルバモイルオキシ基1個が上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に置換したもの（例えば、N, N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシエチル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアミノ基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの（例えば、メチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基など）が挙げられる。アリールスルホニルアミノ基としては、上記のアリール基を有するアリールスルホニル基1個がアミノ基に置換したもの（例えば、フェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアミノアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基1個が置換したもの（例えば、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基など）が挙げられる。アリールスルホニルアミノアルキル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基に上記のアリールスルホニルアミノ基1個が置換したもの（例えば、フェニルスルホニルアミノメチル基、ナフチルスルホニルアミノエチル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基（例えば、メチルスルホニルアミノカルボニル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニル基など）が挙げられる。アリールスルホニルアミノカルボニル基としては、上記のアリールスルホニルアミノ基とカルボニル基から構成される基（例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニル



アミノカルボニルアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキルスルホニルアミノカルボニル基が上記の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、メチルスルホニルアミノカルボニルメチル基、イソプロピルスルホニルアミノカルボニルメチル基など）が挙げられる。アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基としては、上記のアリールスルホニルアミノカルボニル基が上記の $C_1-C_6$ アルキル基に置換したもの（例えば、フェニルスルホニルアミノカルボニルメチル基、ナフチルスルホニルアミノカルボニルメチル基など）が挙げられる。アシルオキシ基は、上記のアシル基と酸素原子から構成される基（例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基など）を意味する。アシルオキシアルキル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルキル基に上記のアシルオキシ基が置換したもの（例えば、ホルミルオキシメチル基、アセチルオキシメチル基など）が挙げられる。アラルキルオキシ基としては、上記のアリール基が上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基に置換した基（例えば、ベンジルオキシ基、ナフチルメトキシ基など）が挙げられる。カルボキシアルキルオキシ基としては、上記のアルコキシ基にカルボキシル基が置換したもの（例えば、カルボキシメトキシ基、カルボキシエトキシ基など）が挙げられる。

アリールスルホニル基としては、 $C_6-C_{14}$ アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル基、ナフチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシカルボニルアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、メトキシカルボニルエチルスルホニル基、エトキシカルボニルエチルスルホニル基など）が挙げられる。カルボキシアルキルスルホニル基としては、上記のカルボキシアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、カルボキシメチルスルホニル基、カルボキシエチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシカルボニルアシル基としては、上記のアルコキシカルボニルアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、メトキシカルボニルメチルカルボニル基、エトキシカルボニルメチル

カルボニル基など）が挙げられる。アルコキシアルキルオキシカルボニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基 1 個が上記のアルコキシカルボニル基に置換したもの（例えば、メトキシメチルオキシカルボニル基、メトキシエチルオキシカルボニル基など）が挙げられる。ヒドロキシアシル基としては、水酸基 1 個が上記のアシル基（ $C_1-C_6$ アルカノイル及びアロイルを含む）に置換したもの（例えば、グリコロイル基、ラクトイル基、ベンジロイル基など）が挙げられる。アルコキシアシル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシ基 1 個が上記のアシル基に置換したもの（例えば、メトキシアセチル基、エトキシアセチル基など）が挙げられる。ハロゲノアシル基としては、上記のハロゲノアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、クロロメチルカルボニル基、トリフルオロメチルカルボニル基など）を挙げることができる。カルボキシアシル基としては、カルボキシ基 1 個が上記のアシル基に置換したもの（例えば、カルボキシアセチル基、2-カルボキシプロピオニル基など）が挙げられる。アミノアシル基としては、アミノ基 1 個が上記のアシル基（ $C_1-C_6$ アルカノイル及びアロイルを含む）に置換したもの（例えば、アミノメチルカルボニル基、1-アミノエチルカルボニル基など）が挙げられる。アシルオキシアシル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とカルボニル基から構成される基（例えば、ホルミルオキシメチルカルボニル基、アセチルオキシメチルカルボニル基など）が挙げられる。アシルオキシアルキルスルホニル基としては、上記のアシルオキシアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、ホルミルオキシメチルスルホニル基、アセチルオキシメチルスルホニル基など）が挙げられる。ヒドロキシアアルキルスルホニル基としては、上記の $C_1-C_6$ ヒドロキシアアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、ヒドロキシメチルスルホニル基、1-ヒドロキシエチルスルホニル基など）が挙げられる。アルコキシアアルキルスルホニル基としては、上記の $C_1-C_6$ アルコキシアアルキル基とスルホニル基から構成される基（例えば、メトキシメチルスルホニル基、エトキシエチルスルホニル基など）が挙げられる。

置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基としては、上記の置換基を有してもよい3～6員の複素環とスルホニル基から構成される基（例えば、アジリジニルスルホニル基、アゼチジニルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、ピペリジルスルホニル基、ピペラジニルスルホニル基、モルホリニルスルホニル基、テトラヒドロピラニルスルホニル基など）が挙げられる。N-アルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基が1個置換したもの（例えば、N-メチルアミノアセチル基、N-エチルアミノアセチル基など）が挙げられる。N, N-ジアルキルアミノアシル基としては、上記のアミノアシル基の窒素原子上に上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基が2個置換したもの（例えば、N, N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基など）が挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基が上記のアシル基に置換したもの（例えば、N, N-ジメチルカルバモイルアセチル基、N, N-ジエチルカルバモイルアセチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルアセチル基など）を挙げられる。アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基とスルホニル基から構成される基（例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチルスルホニル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチルスルホニル基など）が挙げられる。アルキルスルホニルアシル基としては、上記のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を有するアルキルスルホニル基1個がアシル基に置換したもの（例えば、メチルスルホニルアセチル基、イソプロピルスルホニルアセチル基など）が挙げられる。

アミノカルボチオイル基は、 $-C(=S)-NH_2$ で示される基であり、N-アルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基1個で置換された

アミノチオカルボニル基を示し、例えば、（メチルアミノ）カルボチオイル基、（エチルアミノ）カルボチオイル基などを挙げる事ができる。N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基としては、上記のアルキル基2個で置換されたアミノチオカルボニル基を示し、例えば、（ジメチルアミノ）カルボチオイル基、（ジエチルアミノ）カルボチオイル基、（エチルメチルアミノ）カルボチオイル基などを挙げる事ができる。アルコキシアルキル（チオカルボニル）基としては、上記のアルコキシアルキル基とチオカルボニル基から構成される基を示し、例えば、2－エトキシエタンチオイル基等を挙げる事ができる。

アルキレン基としては、炭素数1～5の直鎖状または分枝状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基などが挙げられる。アルケニレン基としては、二重結合を1個有する炭素数2～5のアルケニレン基であり、例えば、ビニレン基、プロペニレン基などが挙げられる。アルキレンジオキシ基としては、例えば、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等の炭素数1～5のものが挙げられる。カルボニルジオキシ基は、 $-O-C(=O)-O-$ で示される基である。なお、上記の説明において、置換位置は特に限定されない。

これらの $R^3$ および $R^4$ で示される置換基のうち、水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N－アルキルアミノアルキル基、N，N－ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基、

N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基等が好ましく、またR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が一緒になったアルキレン基、アルケニレン基、アルキレンジオキシ基、カルボニルジオキシ基等が好ましい。

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、R<sup>3</sup>が水素原子であり、R<sup>4</sup>が上述の好ましい基として挙げた置換基である場合が好ましい。その場合のR<sup>4</sup>としてより好ましい基は、水素原子、

水酸基、アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシイミノ基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシア

ルキル（チオカルボニル）基等が挙げられる。

さらに、これらの基のうち、 $R^4$ として特に好ましい基としては、水素原子、水酸基、アルキル基、N，N－ジアルキルアミノアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基、N－アルケニルカルバモイル基、N－アルケニルカルバモイルアルキル基、N－アルケニル－N－アルキルカルバモイル基、N－アルケニル－N－アルキルカルバモイルアルキル基、N－アルキル－N－アルコキシカルバモイル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アシルオキシ基、アシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N－ジアルキルアミノアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アミノカルボチオイル基、N－アルキルアミノカルボチオイル基、N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基等を挙げることができる。

$R^3$ および $R^4$ の好ましい具体的な置換基の例としては、水素原子、水酸基、メチル基、エチル基、イソプロピル基、N，N－ジメチルアミノメチル基、N，N－ジメチルアミノエチル基、N，N－ジエチルアミノメチル基、アセチルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、アセチルアミノメチル基、アセチルアミノエチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、ヒドロ

キシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、N-アリルカルバモイル基、N-アリルカルバモイルメチル基、N-アリル-N-メチルカルバモイル基、N-アリル-N-メチルカルバモイルメチル基、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル基、N, N-ジメチルカルバゾイル基、N, N, N'-トリメチルカルバゾイル基、メタンスルホニル基、メタンスルホニルメチル基、エタンスルホニルメチル基、N-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-シクロプロピルメチルカルバモイル基、N-(1-エトキシカルボニルシクロプロピル)カルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル基、N-(カルボキシメチル)カルバモイル基、N-(2-アミノエチル)カルバモイル基、N-(2-アミジノエチル)カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、N, N-ビス(2-フルオロエチル)カルバモイル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N, N-ビス(2-アミノエチル)カルバモイル基、アゼチジノカルボニル基、3-メトキシアゼチジノカルボニル基、3-ヒドロキシアゼチジノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、3-ヒドロキシピロリジノカルボニル基、3-フルオロピロリジノカルボニル基、3, 4-ジメトキシピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカ



ルボニル基、(テトラヒドロピラン-4-イル)カルボニル基、ベンゾイル基、ピリジルカルボニル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルエチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N-(2-フルオロエチル)カルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)カルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルエチル基、N-(2-フルオロエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルオキシメチル基、2-(N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ)エチル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルスルホニルアミノメチル基、メチルスルホニルアミノエチル基、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、2-メトキシエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、N,N-ジメチルアミノアセチル基、N-エチル-N-メチルアミノアセチル基、ヒドロキシアセチル基、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルカルボニル基、メトキシアセチル基、1,1-ジメチル-2-メトキシエチルカルボニル基、アミノカルボチオイル基、(ジメチルアミノ)カルボチオイル基、2-メトキシエタンチオイル基等を挙げることができる。

前述のように、 $R^3$ および $R^4$ は、 $R^3$ が水素原子であり、 $R^4$ が上述の具体的な置換基等である場合が好ましい。特に、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイル基が好ましく、中でもN,N-ジメチルカルバモイル基である場合が好ましい。ただし、 $R^3$ および $R^4$ は、これらの具体的な置換基に何ら限定されるものではない。

#### <基 $T^0$ について>

基 $T^0$ はカルボニル基またはチオカルボニル基を示すが、カルボニル基がより好ましい。

#### <基 $T^1$ について>

基 $T^1$ は、カルボニル基、スルホニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N$

(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1~5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1~5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-、基-C(=S)-N=N-、基-C(=NOR<sup>c</sup>)-C(=O)-N(R<sup>d</sup>)- (基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリアル基またはアラルキル基を示し、R<sup>d</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=N-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>))-C(=O)-N(R<sup>g</sup>)- (基中、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、R<sup>g</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。) またはチオカルボニル基を示す。

上記基中、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>における炭素数1~5のアルキレン基としては、炭素数1~5の直鎖状、分枝状または環状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、シクロプロピレン基、1,3-シクロペンチレン基などが挙げられる。R'、R''、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>およびR<sup>g</sup>において、アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数1~6の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、

例えば、メトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。

$R^a$ 、 $R^c$ 、 $R^e$ および $R^f$ において、アルカノイル基としては、直鎖状、分枝状または環状の炭素数1～6のアルキル基とカルボニル基とから構成される基を意味し、例えば、アセチル基、プロピオニル基などが挙げられる。

$R^e$ において、アリール基としては、炭素数6～14のものを意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。アラルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基に炭素数6～14のアリール基が置換したものを意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基などが挙げられる。

基 $T^1$ としてはカルボニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')-$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')-$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=O)-CH_2-N(R'')$ が好ましく、特にカルボニル基、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ および基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ が好ましい。

#### <基 $R^1$ 及び基 $R^2$ について>

$R^1$ および $R^2$ は、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示すが、好ましくは水素原子またはアルキル基であり、水素原子がより好ましい。

$R^1$ および $R^2$ において、アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基などが挙げられる。アルコキシ基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基などが挙げられる。 $R^1$ および $R^2$ においては、各々独立して水素原子またはアルキル基である場合が好ましく、どちらも水素原子である場合がより好ましい。

$T^1$ がカルボニル基またはスルホニル基であって、基 $Q^3$ 中の $Q^5$ が炭素数1～8

のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、 $Q^4$ は前記の 1 2 種の基のうち、(b)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k) および (1) (ただし、基 (f) 中、N は  $R^{19}$  が置換する環の炭素原子の 2 個が窒素原子に置換されている) である場合が好ましい。

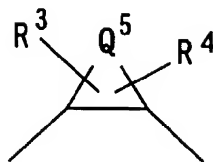
また、 $T^1$ がカルボニル基またはスルホニル基であって、基  $Q^3$ 中の  $Q^5$ が炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、基  $Q^5$ 上の置換基は、N-アルキルカルバモイル基またはN, N-ジアルキルカルバモイル基が好ましい。

$T^1$ が基  $-C(=O)-C(=O)-N(R')$  -、基  $-C(=S)-C(=O)-N(R')$  -、基  $-C(=O)-C(=S)-N(R')$  - または基  $-C(=S)-C(=S)-N(R')$  - であって、基  $Q^3$ 中の  $Q^5$ が炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、 $Q^4$ は前記の 1 2 種の基のうち、(i)、(j) および (k) である場合が好ましい。

また、 $T^1$ が基  $-C(=O)-C(=O)-N(R')$  -、基  $-C(=S)-C(=O)-N(R')$  -、基  $-C(=O)-C(=S)-N(R')$  - または基  $-C(=S)-C(=S)-N(R')$  - であって、基  $Q^3$ 中の  $Q^5$ が炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基または炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基であるとき、基  $Q^5$ 上の置換基は、N-アルキルカルバモイル基またはN, N-ジアルキルカルバモイル基が好ましい。

本発明の一般式 (1) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、基  $T^1$ および基  $Q^3$ との組合せに特徴があり、大別すると次の 2 通り ((I) および (II)) となる。

(I)  $T^1$ が、カルボニル基、スルホニル基またはチオカルボニル基を示し、 $Q^3$ が、下記の基

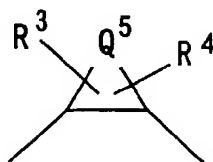


(基中、Q<sup>5</sup>は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。)を示す場合。

(I I) T<sup>1</sup>が、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ (基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 $-C(=O)-A^1-N(R'')$ (基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 $-C(=O)-NH-$ 、基 $-C(=S)-NH-$ 、基 $-C(=O)-NH-NH-$ 、基 $-C(=O)-A^2-C(=O)-$ (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)  
 ) 基 $-C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基 $-C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基 $-C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 $-C(=O)-N=N-$ 、基 $-C(=S)-N=N-$ 、基 $-C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ (基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R<sup>d</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 $-C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ (基中、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、

$R^6$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。) またはチオカルボニル基を示し、

$Q^3$ が、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。)を示す。)を示す場合。

上記(I)および(II)においては、以下の(i)および(ii)がそれぞれ好ましいものとして挙げることができる。

(i) 基 $R^1$ および基 $R^2$ が、各々独立して水素原子またはアルキル基であり、基 $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、基 $Q^2$ が、単結合であり、基 $Q^3$ においては、基 $Q^3$ 中の、基 $Q^5$ が、基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じ。)であり、基 $Q^4$ が、前記12種の基のうち、(a)～(h)および(l)の9種の基から選ばれるものであり、基 $T^0$ が、カルボニル基またはチオカルボニル基であり、基 $T^1$ が、カルボニル基またはスルホニル基であるもの。

(ii) 一般式(1)において、基 $R^1$ および $R^2$ が、各々独立して水素原子またはアルキル基であり、基 $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和も

しくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、基 $Q^2$ が、単結合であり、基 $Q^3$ においては、基 $Q^3$ 中の、基 $Q^5$ が、炭素数3～6のアルキレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じ。）であり、基 $Q^4$ が、前記12種の基のうち、(i)、(j)および(k)の3種の基から選ばれるものであり、基 $T^0$ が、カルボニル基またはチオカルボニル基であり、基 $T^1$ が、基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ であるもの。

本発明の一般式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、燐酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、一般式(1)で表される化合物が酸性基を有する場合には、アルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンの塩となってもよい。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。また、一般式(1)中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよい。

本発明化合物としては、後記実施例に示す化合物、化合物の塩など並びに下記の化合物、その塩などが特に好ましい。

1) 3-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)[1, 6]ナフチリジン-7-カルボキサミド

2) 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-フルオロシンノリン-3-カルボキサミド

3) 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4a, 8a-ジヒドロ-4H-1, 2, 4-ベンゾオキサジアジン-3-カルボキサミド

4) N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボキサミド

5) 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 3, 4-ベンゾトリアゼピン-2-カルボキサミド

6) 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-シンノリンカルボキサミド



7) 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-カルボキサミド

8) N-((1R, 2S, 5S)-2-{[3-(3-クロロフェニル)-2-プロピノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

9) N-((1R, 2S, 5S)-2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

10) N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-d]アゼピン-2-カルボキサミド

11) 5-クロロ-N-[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-((5-(3-ピロリジニルオキシ)チアゾール-2-イル)カルボニル)アミノ]シクロヘキシル]インドール-2-カルボキサミド

12) N<sup>1</sup>-(4-クロロフェニル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

13) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R)-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

14) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R)-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール

－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

15)  $N^1$ －(4－クロロフェニル)－ $N^2$ －((1S, 2R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

16)  $N^1$ －(5－クロロピリジン－2－イル)－ $N^2$ －((1R, 2R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) エタンジアミド

17)  $N^1$ －(4－クロロフェニル)－ $N^2$ －((1R, 2R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) エタンジアミド

18)  $N^1$ －(4－クロロフェニル)－ $N^2$ －((1R, 2R)－2－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘプチル) エタンジアミド

19)  $N^1$ －(5－クロロピリジン－2－イル)－ $N^2$ －((1R, 2R)－2－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘプチル) エタンジアミド

20)  $N^1$ －(5－クロロピリジン－2－イル)－ $N^2$ －((1R, 2R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘプチル) エタンジアミド

21)  $N^1$ －(4－クロロフェニル)－ $N^2$ －((1R, 2R)－2－{[(5－メチル－5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[3, 4－d]チアゾール－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘプチル) エタンジアミド

22)  $N^1$ －(5－クロロ－6－メチルピリジン－2－イル)－ $N^2$ －((1S, 2R, 4S)－4－[(ジメチルアミノ) カルボニル]－2－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

2 3) N<sup>1</sup> - (5 - クロロ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - N<sup>2</sup> - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

2 4) N<sup>1</sup> - (5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - N<sup>2</sup> - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

2 5) N<sup>1</sup> - (4 - クロロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - N<sup>2</sup> - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

2 6) N<sup>1</sup> - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - N<sup>2</sup> - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

2 7) N<sup>1</sup> - [4 - クロロ - 2 - (フルオロメチル) フェニル] - N<sup>2</sup> - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

2 8) N<sup>1</sup> - [4 - クロロ - 2 - (メトキシメチル) フェニル] - N<sup>2</sup> - ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

2 9) N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { [1 - (4 - クロロアニリノ) シクロプロピル] カルボニル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル]

シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

3 0)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ((1 R, 2 R, 4 R) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) エタンジアミド

3 1)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ((1 R, 2 R, 4 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロペンチル) エタンジアミド

3 2)  $N^1$  - ((3 R, 4 S) - 1 - アセチル - 3 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン - 4 - イル) -  $N^2$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エタンジアミド

3 3)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ((3 R, 4 S) - 1 - (メチルスルホニル) - 3 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン - 4 - イル) エタンジアミド

3 4)  $N^1$  - { (1 S, 2 R, 4 S) - 2 - { [(3 - クロロベンゾチオフェン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -  $N^2$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) エタンジアミド

3 5)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボチオイル] - 2 - { [(5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

3 6)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ((1 S, 2 R, 4 S)

－4－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕－2－{〔（5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－イル）カルボチオイル〕アミノ} シクロヘキシル）エタンジアミド

37)  $N^1$ －（5－クロロピリジン－2－イル）－ $N^2$ －（（3R，4S）－1－（2－メトキシエタンチオイル）－3－{〔（5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－イル）カルボニル〕アミノ} ピペリジン－4－イル）エタンジアミド

38)  $N^1$ －（5－クロロピリジン－2－イル）－ $N^2$ －（（3R，4S）－1－（2－メトキシアセチル）－3－{〔（5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－イル）カルボチオイル〕アミノ} ピペリジン－4－イル）エタンジアミド

39)  $N$ －〔（3R，4S）－4－（{2－〔（5－クロロピリジン－2－イル）アミノ〕－2－オキシエタンチオイル}アミノ）－1－（2－メトキシアセチル）ピペリジン－3－イル〕－5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド

40)  $N$ －〔（3R，4S）－4－（{2－〔（5－クロロピリジン－2－イル）アミノ〕－2－チオキシアセチル}アミノ）－1－（2－メトキシアセチル）ピペリジン－3－イル〕－5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド

41)  $N^1$ －（4－クロロフェニル）－ $N^2$ －（（3R，4S）－1－（2－メトキシエタンチオイル）－3－{〔（5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－イル）カルボニル〕アミノ} ピペリジン－4－イル）エタンジアミド

42)  $N^1$ －（4－クロロフェニル）－ $N^2$ －（（3R，4S）－1－（2－メトキシアセチル）－3－{〔（5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－イル）カルボチオイル〕アミノ} ピペリジン－

4-イル) エタンジアミド

43) N-[(3R, 4S)-4-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル] アミノ}-1-(2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

44) N-[(3R, 4S)-4-( {2-[ (4-クロロフェニル) アミノ]-2-チオキソアセチル} アミノ)-1-(2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

45) N<sup>1</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-(1-アゼチジニルカルボニル)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル)-N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル) エタンジアミド

46) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-[ (1S, 2R, 4S)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ}-4-(1-ピロリジニルカルボニル) シクロヘキシル] エタンジアミド

47) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-[ (1S, 2R, 4S)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ}-4-(1-ピペリジニルカルボニル) シクロヘキシル] エタンジアミド

48) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-[ (1S, 2R, 4S)-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ}-4-(4-モルホリニルカルボニル) シクロヘキシル] エタンジアミド

49) N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)

－4－〔（メチルアミノ）カルボニル〕－2－{〔（5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－イル）カルボニル〕アミノ}シクロヘキシル）エタンジアミド

50) N－{（1R，2S，5S）－2－（{2－〔（6－クロロピリダジン－3－イル）アミノ〕－2－オキソエタンチオイル}アミノ）－5－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕シクロヘキシル}－5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド

51) N<sup>1</sup>－（4－ブromoフェニル）－N<sup>2</sup>－（（3R，4S）－1－（2－メトキシアセチル）－3－{〔（5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－C〕ピリジン－2－イル）カルボニル〕アミノ}ピペリジン－4－イル）エタンジアミド

52) N<sup>1</sup>－（5－クロロピリジン－2－イル）－N<sup>2</sup>－（（3R，4S）－1－（2－メトキシアセチル）－3－{〔4－（ピリジン－4－イル）ベンゾイル〕アミノ}ピペリジン－4－イル）エタンジアミド

53) N<sup>1</sup>－（5－クロロピリジン－2－イル）－N<sup>2</sup>－〔（3R，4S）－1－（2－メトキシアセチル）－3－（{〔2－（ピリジン－4－イル）ピリミジン－5－イル〕カルボニル}アミノ）ピペリジン－4－イル〕エタンジアミド

54) N<sup>1</sup>－（5－クロロピリジン－2－イル）－N<sup>2</sup>－〔（1S，2R，4S）－4－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕－2－（{〔2－（ピリジン－4－イル）ピリミジン－5－イル〕カルボニル}アミノ）シクロヘキシル〕エタンジアミド

55) N－{（1R，2S，5S）－2－{〔2－（4－クロロアニリン）－2－オキソエタン（メトキシ）イミドイル〕アミノ}－5－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕シクロヘキシル}－5－メチル－4，5，6，7－テトラヒドロチアゾロ〔5，4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド

56) N－{（1R，2S，5S）－2－{〔2－（4－クロロアニリン）－2

ー (メトキシイミノ) アセチル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

57)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(4, 4, 5 - トリメチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

58)  $N^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $N^2$  - ((1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [(4, 4 - エチレン - 5 - メチル - 5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [3, 4 - d] チアゾール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

59)  $N$  - {(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ [(E) - 2 - (4 - クロロフェニル) エテニル] スルホニル} アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

60)  $N$  - {(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [(4 - クロロベンジル) スルホニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

61)  $N$  - {(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - [(2 - { [(4 - クロロフェニル) スルホニル] アミノ} アセチル) アミノ] - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

62)  $N$  - {(1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ({ 2 - [(5 - クロロピリジン - 2 - イル) アミノ] - 2 - オキソエタンチオイル} アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラ



ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

6 3) N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピラジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

6 4) N- [ (1 R, 2 S, 5 S) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ( { 2 - [ (5-フルオロ-2-チエニル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ) シクロヘキシル ] - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

6 5) N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [ 2 - (3-アミノ-4-クロロアニリノ) - 2-オキソエタンチオイル ] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

6 6) N<sup>1</sup>- (4-クロロチアゾール-2-イル) - N<sup>2</sup>- ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

6 7) N<sup>1</sup>- ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - N<sup>2</sup>- (3-フルオロフェニル) エタンジアミド

6 8) N<sup>1</sup>- ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - N<sup>2</sup>-フェニルエタンジアミド

6 9) N<sup>1</sup>- ( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル]

− 2 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) − N<sup>2</sup> − (ピリジン − 2 − イル) エタンジアミド

7 0) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − ( (1 S, 2 R, 4 S) − 4 − [ (ジメチルアミノ) カルボニル] − 2 − { [ (5, 6, 6 − トリメチル − 5, 6 − ジヒドロ − 4 H − ピロロ [3, 4 − d] チアゾール − 2 − イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

7 1) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − ( (1 S, 2 R, 4 S) − 4 − [ (ジメチルアミノ) カルボニル] − 2 − { [ (4, 4, 5, 6, 6 − ペンタメチル − 5, 6 − ジヒドロ − 4 H − ピロロ [3, 4 − d] チアゾール − 2 − イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

7 2) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − ( (1 S, 2 R, 4 S) − 4 − [ (ジメチルアミノ) カルボニル] − 2 − { [ (2 − メチル − 2, 3 − ジヒドロチアゾロ [5, 4 − d] イソオキサゾール − 5 − イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

7 3) N<sup>1</sup> − (5 − クロロピリジン − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − ( (1 S, 2 R, 4 S) − 4 − [ (ジメチルアミノ) カルボニル] − 2 − { [ (2 − メチル − 2, 3 − ジヒドロチアゾロ [4, 5 − d] イソオキサゾール − 5 − イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

7 4) N<sup>1</sup> − (5 − クロロ − 2 − フリル) − N<sup>2</sup> − ( (1 S, 2 R, 4 S) − 4 − [ (ジメチルアミノ) カルボニル] − 2 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド

7 5) N<sup>1</sup> − (5 − クロロオキサゾール − 2 − イル) − N<sup>2</sup> − ( (1 S, 2 R, 4 S) − 4 − [ (ジメチルアミノ) カルボニル] − 2 − { [ (5 − メチル − 4, 5, 6, 7 − テトラヒドロチアゾロ [5, 4 − c] ピリジン − 2 − イル) カルボニル]

アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

76) N<sup>1</sup>- (5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル) -N<sup>2</sup>- ( (1S, 2R, 4S) -4- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド

77) N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [2- (4-クロロアニリノ) -1-エトキシイミノ-2-オキソエチル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

78) N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [2- (4-クロロアニリノ) -1-フェノキシイミノ-2-オキソエチル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

79) N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [1-ベンジルオキシイミノ-2- (4-クロロアニリノ) -2-オキソエチル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

80) N- { (1R, 2S, 5S) -2- ( {2- (4-クロロアニリノ) -1-ヒドラゾノ-2-オキソエチル} アミノ) -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

81) N- { (1R, 2S, 5S) -2- ( {2- (4-クロロアニリノ) -1- (2-メチルヒドラゾノ) -2-オキソエチル} アミノ) -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

82) N- { (1R, 2S, 5S) -2- ( {2- [(5-クロロピリジン-2

ーイル) アミノ] - 1 - (2, 2-ジメチルヒドラゾノ) - 2-オキソエチル}  
 アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5-メチ  
 ル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カル  
 ボキサミド

83) N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロアニリノ) - 1  
 -メチルイミノ-2-オキソエチル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カル  
 ボニル] シクロヘキシル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ  
 ロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

84) N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [1 - (2-アセチルヒドラゾノ)  
 - 2 - (4-クロロアニリノ) - 2-オキソエチル] アミノ} - 5 - [(ジメチ  
 ルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テト  
 ラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

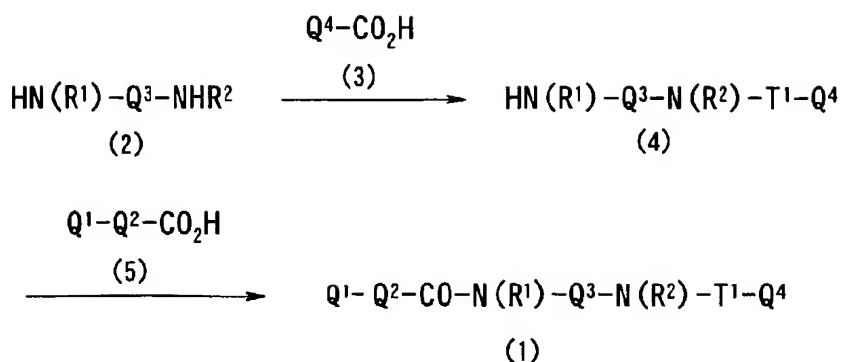
85) N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ( {2 - (4-クロロアニリノ) - 1  
 [(2-エタンチオイルヒドラゾノ) - 2-オキソエチル] アミノ} - 5 - [(ジ  
 メチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル) - 5-メチル-4, 5, 6, 7-  
 テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

86) N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(E) - 3 - (5-クロロピリジ  
 ン-2-イル) - 2-プロペノイル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カル  
 ボニル] シクロヘキシル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ  
 ロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

以下に、本発明のジアミン誘導体 (1) の製造方法について説明する。

#### [製造方法1]

一般式 (1) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN  
 -オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示す。]

カルボン酸（３）を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、ジアミン（２）と反応させることにより化合物（４）を製造し、得られた化合物（４）にカルボン酸（５）を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物（１）を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等のクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸（３）と反応させれば製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸（３）を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えば

-ニトロフェノール等のフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸（３）をN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸（３）とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（３）と1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸（３）とシアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（３）

とトリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの反応(向山法)などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸(3)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをジアミン(2)と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で-78℃~150℃で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。得られた化合物(4)にカルボン酸(5)の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(4)とカルボン酸(5)との反応における試薬や反応条件は、ジアミン(2)とカルボン酸(3)との反応における試薬や反応条件と同様である。

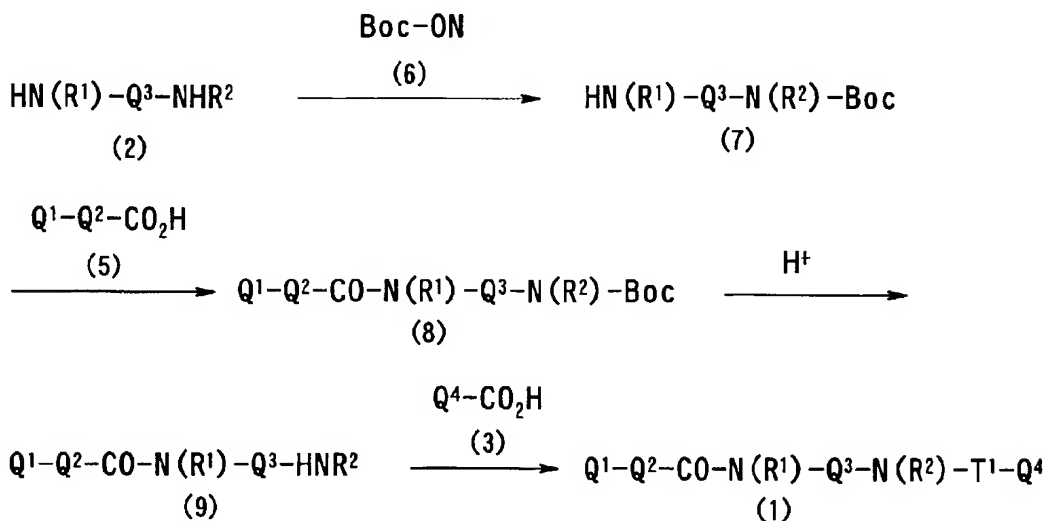
上記の各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルカリ金属アルコキシド、アルカリ金属水酸化物もしくは水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのようなビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

本反応に用いる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、

アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

[製造方法 2]

本発明の化合物 (1) は、下記の方法でも製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、Boc-ONは2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリルを示す。]

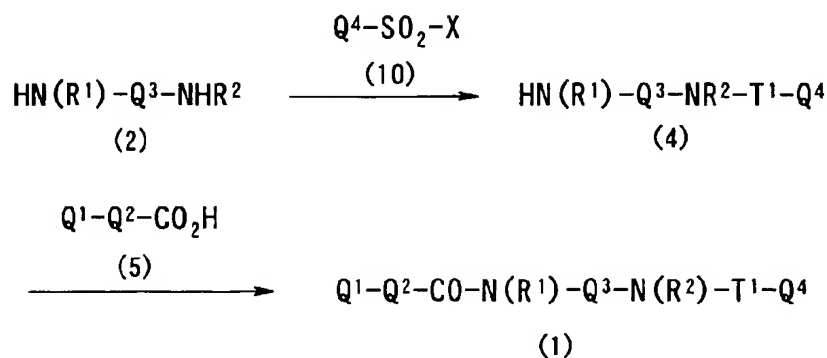
上記のように、ジアミン (2) をBoc-ON (6) で処理し、2つのアミノ基の一方をtert-ブトキシカルボニル基で保護した化合物 (7) を製造し、得られた (7) にカルボン酸 (5) を反応させて化合物 (8) を製造し、続いて酸で処理して化合物 (9) とした後、カルボン酸 (3) と反応させることにより本発明の化合物 (1) を製造することができる。化合物 (7) は、ジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン存在下に $-10^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより製造することができる。化合物 (7) とカルボン酸 (5) の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを製造方法 1 で述べた試薬や反応条件で反応させることにより化合物 (8) を製造することができる。得られた化合物 (8)

を $-20^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ でトリフルオロ酢酸等により処理してアミン(9)を製造することができる。得られたアミン(9)とカルボン酸(3)との反応では、製造方法1で述べた試薬や条件と同様なものを用いればよい。

ところで、化合物(7)のtert-ブトキシカルボニル基は、他のアミノ基の保護基に代えることも可能である。その場合には、試薬(6)も他の試薬に代えて、それに応じた反応条件等を用いる必要がある。他のアミノ基の保護基としては、アセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基を挙げることができる。これらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の切断に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

### [製造方法3]

本発明の化合物(1)は、ジアミン(2)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と反応させた後、カルボン酸(5)と縮合させることにより製造することができる。



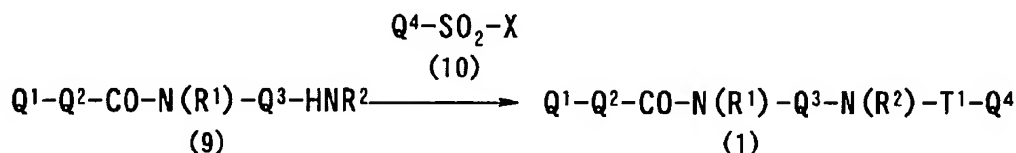


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はスルホニル基を示し、 $X$ はハロゲン原子を示す。]

ジアミン(2)とスルホン酸ハロゲン化物(10)を不活性溶媒中トリエチルアミン等の塩基存在下に $-10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより化合物(4)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。得られた(4)を製造方法1で述べた試薬や条件を使用してカルボン酸(5)と縮合させることにより本発明の化合物(1)を製造することができる。なお、スルホン酸ハロゲン化物(10)は、適当な塩基存在下に公知の方法(WO 96/10022、WO 00/09480)またはそれに準ずる方法により合成することができる。

#### [製造方法4]

本発明の化合物(1)は、下記の方法でも製造することができる。

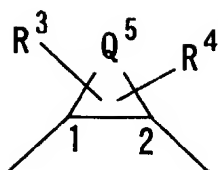


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $X$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はスルホニル基を示す。]

すなわち、アミン(9)をスルホン酸ハロゲン化物(10)と $-10^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ で不活性溶媒中で塩基存在下に反応させることにより化合物(1)を製造することができる。不活性溶媒や塩基は製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

#### [製造方法5]

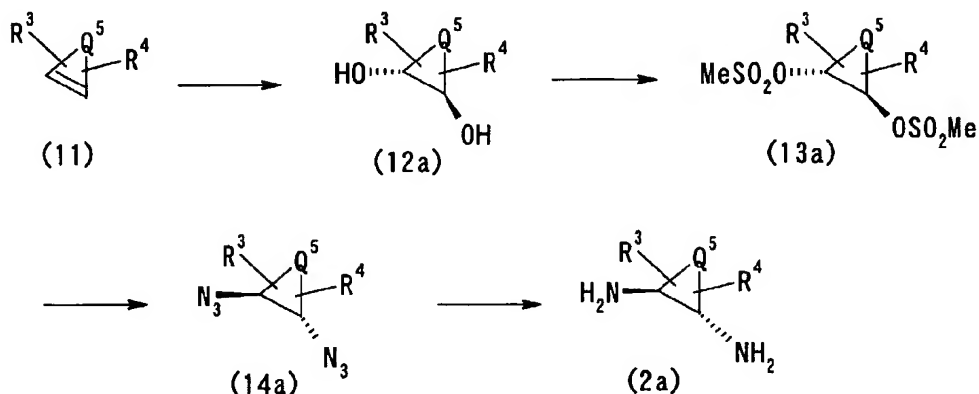
本発明の化合物(1)には、 $Q^3$ の部分が下記の基である場合、



[基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Q^5$ は前記と同じものを示し、1および2の数字は位置を示す。]

1位と2位との関係が、トランス型とシス型の幾何異性体が存在する。以下に、そのようなシス型およびトランス型の化合物(1)の製造法について説明する。

#### <トランス体の製造法>



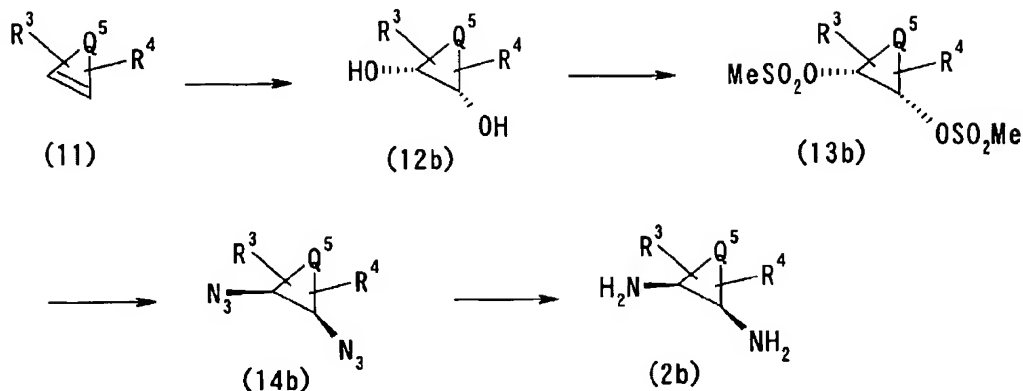
[式中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示す。]

環状アルケン(11)からトランスジオール(12a)の製造例としては、例えばシクロヘキセンからトランスシクロヘキサンジオールへの変換(Organic Synthesis, 1955年, III巻, 217頁)などが知られている。また、トランスジオール(12a)からトランスジアミン(2a)の製造例として、トランスシクロペンタンジオールからトランスシクロペンタンジアミンへの変換(WO 98/30574)などが報告されている。これらの報告に準じて、環状アルケン(11)からトランスジアミン(2a)を製造することができる。

上記の方法で製造したトランスジアミン(2a)は、上述の製造方法1~4

の方法で、トランス型の化合物（１）に導くことができる。

<シス体の製造法>



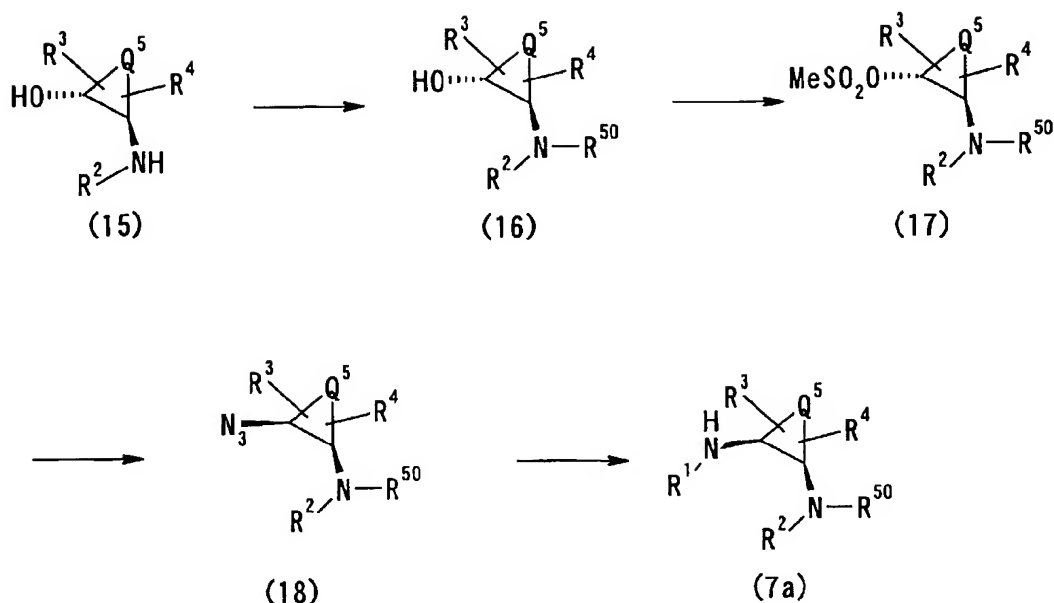
[式中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示す。]

環状アルケン（１１）からシス－ジオール（１２ｂ）の製造例としては、シクロヘキセンからシス－シクロヘキサンジオールへの変換（J. Org. Chem., 1998年, 63巻, 6094頁）などが知られている。また、シス－ジオール（１２ｂ）からシス－ジアミン（２ｂ）の製造例として、シス－シクロペンタンジオールからシス－シクロペンタンジアミンへの変換（WO98/30574）などが報告されている。これらの報告に準じて、シス－ジアミン（２ｂ）を製造することができる。

上記の方法で製造したシス－ジアミン（２ｂ）は、上述の製造方法１～４の方法で、シス型の化合物（１）に導くことができる。

[製造方法６]

上述のように、本発明の化合物（１）には、 $Q^3$ の部分でトランス型とシス型である場合があり幾何異性体が存在するが、さらにそれぞれに光学異性体が存在し得る。以下に、光学活性体の製造法について説明する。



[式中、 $Q^5$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示し、 $R^{50}$ はアミノ基の保護基を示す。]

光学活性体の1, 2-トランス型のアミノアルコール誘導体(15)の製法に関しては、例えばシクロペンテンオキシドから光学活性体の1, 2-トランス-2-アミノシクロペンタノールの製法あるいはシクロヘキセンオキシドから光学活性体の1, 2-トランス-2-アミノシクロヘキサノールの製法が知られている(Tetrahedron: Asymmetry, 1996年, 7巻, 843頁; J. Org. Chem., 1985年, 50巻, 4154頁; J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 38頁)。このような既知の方法、あるいはその方法を応用することにより製造される光学活性体のアミノアルコール誘導体(15)のアミノ基を適当な保護試薬と反応させて化合物(16)を製造することができる。化合物(16)中の $R^{50}$ に相当する保護基としては、通常のアシル型保護基のなかでもメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ(またはオルト)ニトロベ

ンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、2, 4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基が好ましい。例えば、tert-ブトキシカルボニル基で保護する場合には、アミノアルコール誘導体(15)を不活性溶媒中、-78℃~50℃で、ジ-tert-ブチルジカルボネートと反応させることで化合物(16)を製造することができる。不活性溶媒は、製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。

化合物(16)を不活性溶媒中、塩基存在下に-78℃~50℃でメタンスルホニルクロリドと反応させることにより化合物(17)を製造することができる。不活性溶媒は、製造方法1で述べたものから適宜選択して使用すればよい。塩基としては、ピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などが好ましい。

化合物(17)を適当な溶媒中、-10℃~150℃でアジ化ナトリウムと反応させることで化合物(18)を製造することができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素、アセトン、ジメチルスルホキシドやそれらの溶媒と水の混合溶媒などが適当である。

アジド誘導体(18)を化合物(7a)に変換する方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛などの還元剤を用いる反応、塩化ニッケルまたは塩化コバルトの存在下に亜鉛を用いる反応、トリ

フェニルホスフィンを用いる反応など多数の方法があり、化合物の性質に応じて適した反応条件を選択すればよい。例えば、アジド誘導体（18）を適当な溶媒中、1～20%のパラジウム炭素を触媒として-10℃～70℃の温度で水素添加して化合物（7a）を製造することができる。水素圧は大気圧以上に上げることも可能である。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、酢酸、塩酸、水またはそれらの混合溶媒などが適当である。

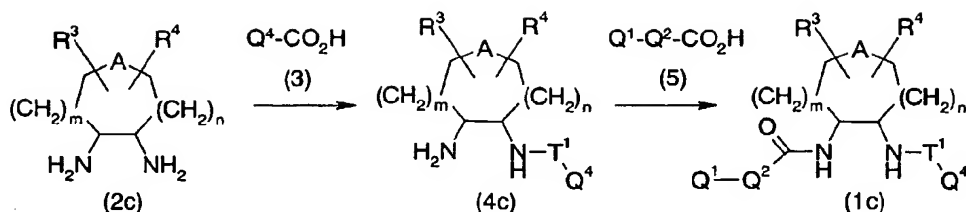
上記の方法で製造した光学活性のアミン（7a）は、上述の製造方法2に従って光学活性の化合物（1）に導くことができる。また、光学活性のアミン（7a）から得られた光学活性体（1）の対掌体（1）についても同様の方法で製造することができる。

さらに、光学活性の化合物（1）はラセミ体（1）を光学活性担体からなるカラムで分離して製造する方法もある。また、ラセミ体（1）を製造する中間体（2）、（4）、（7）、（8）または（9）を光学活性担体からなるカラムで分離して、光学活性の（2）、（4）、（7）、（8）または（9）を単離し、続いて製造方法1～4に従って光学活性の化合物（1）を製造することも可能である。光学活性の（1）、（2）、（4）、（7）、（8）または（9）を単離する方法としては、光学活性のカルボン酸との塩を分別結晶化する方法、あるいは逆に光学活性の塩基との塩を分別結晶化する方法も可能である。

#### [製造方法7]

以下に、本発明の化合物（1）のうち、Q<sup>3</sup>中にヘテロ原子を含む化合物（1c）の製造方法について詳述する。

一般式（1c）で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドは、例えば下記の方法で製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示す。]

カルボン酸（３）を混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルなどに誘導し、化合物（２ｃ）と反応させることにより化合物（４ｃ）を製造し、得られた化合物（４ｃ）にカルボン酸（５）を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物（１ｃ）を製造することができる。

上記各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の混合酸無水物は、例えばクロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチルなどのクロロギ酸エステル類を塩基存在下にカルボン酸（３）と反応させれば製造できる。酸ハロゲン化物は、カルボン酸（３）を塩化チオニル、オキサリルクロリドなどの酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えば

-ニトロフェノールなどのフェノール類、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいはN-ヒドロキシコハク酸イミドなどとカルボン酸（３）を、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）あるいは1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸（３）とペンタフルオロフェニル トリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（３）と1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファイトとの反応、シアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（３）とトリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィドとの反応（向山法）などによっても製造することが

できる。そのようにして得たカルボン酸（３）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを化合物（２ c）と適当な塩基存在下に、不活性の溶媒中冷却下～加熱下で反応させることにより化合物（４ c）を製造することができる。得られた化合物（４ c）にカルボン酸（５）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様の条件で反応させることにより本発明化合物（１ c）を製造することができる。化合物（４ c）とカルボン酸（５）との反応における試薬や反応条件は、化合物（２ c）とカルボン酸（３）との反応における試薬や反応条件と同様である。

上記各工程に用いる具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、*n*-ブチルリチウムなどのアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどのジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、リチウムビス（トリメチルシリル）アミドなどのビスシリルアミンの有機金属塩基、またはピリジン、２，６-ルチジン、４-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデケー７-エン（DBU）のような有機塩基などが挙げられる。

本反応に用いられる不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、１，４-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、*N*，*N*-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒が挙げられ、これらに加えて場合によってはジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、アセトンなどのケトン系溶媒などを使用することも可能である。

また、上記の製造工程において、適宜保護基の着脱や官能基の変換の操作を加



えることにより、本発明の化合物（1 c）を製造することができる。

アミノ基の保護基としては、有機化合物の合成、中でもペプチド合成においてアミノ基の保護基として通常用いられる保護基を使用すればよく、具体的には *tert*-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（またはオルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、ホルミル基、アセチル基等のアルカノイル基、ベンゾイル基等のアロイル基、または2，4-ジニトロベンゼンスルホニル基、オルトニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基等を挙げることができる。

水酸基の保護基としては、有機化合物の合成に通常用いられる水酸基の保護基を使用すればよく、具体的にはメトキシメチル基等のアルコキシメチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基、アセチル基等のアルカノイル基、ベンゾイル基等のアロイル基、*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ基等を挙げることができる。カルボキシ基は、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基またはベンジル基等のアリールメチル基とのエステルとして保護することができる。上記の保護基の着脱は、常法に従って行えばよい。

本発明の化合物（1 c）中の化合物は、その化合物の官能基を変換することにより、各種の誘導体に導くことができる。例えば、Aが無置換の窒素原子である化合物は、通常の有機化学的手法で混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルなどを用いてアシル化することによりアミド化合物を、スルホン酸ハロゲン化物などと反応させることによりスルホンアミド化合物を、アルキルハライド反応させることによりN-アルキル化合物を、アリールハライドなどを反応させることによりN-アリール化合物を、イソシアネートを反応させる方法などでカ

ルバメート化合物を製造することができる。なお、Aが無置換の窒素原子である化合物は、例えばAをtert-ブトキシカルボニル基で保護したジアミン（2c）から製造方法7に従って製造した化合物（1c）を酸処理することにより製造することができる。

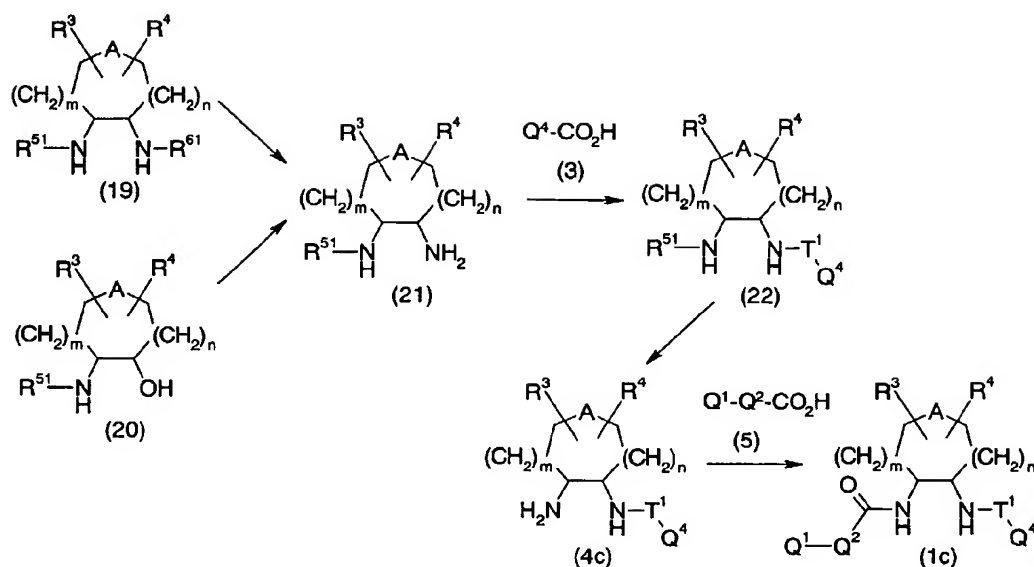
このようにして製造された本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶などにより単離、精製することができる。また、本発明化合物の塩には、通常の造塩反応に付すことにより所望の塩に導くことができる。

また、本発明化合物は不斉炭素有するため光学異性体が存在する。それらの光学活性体は、光学活性なジアミン（2c）から製造する方法の他に、ラセミ体を光学活性なアミンまたは酸と塩を形成させて分別結晶化する方法や光学活性な担体を用いたカラムクロマトグラフィーなどで分離する方法により、製造することができる。

さらに、化合物（2c）とカルボン酸（3）との反応において、カルボン酸（3）をスルホン酸ハロゲン化物（10）に代えることにより、T'がスルホニル基である化合物（1c）を製造することができる。

#### [製造方法8]

本発明の化合物（1c）は、下記の方法でも製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基を示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

化合物(21)は、化合物(2c)のアミノ基を保護して得られる化合物(19)の保護基 $R^{61}$ を除去することにより製造することができる。ここで、 $R^{51}$ および $R^{61}$ として例示されるアミノ基の保護基としては、通常、アミノ基の保護に用いられる基であれば特に制限はなく、代表的なものとして製造方法7で記載したアミノ基の保護基を挙げることができるが、この場合には $R^{51}$ と $R^{61}$ が異なる方法または条件で除去できる保護基である必要がある。例えば、 $R^{51}$ がtert-ブトキシカルボニル基であり、 $R^{61}$ がベンジルオキシカルボニル基である組み合わせなどを代表的なものとして挙げることができる。それらの保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質などに応じて取捨選択すればよく、それらの保護基の除去に際してもその保護基に応じた試薬や条件を選択すればよい。

また、化合物(21)はアミノアルコール体(20)の水酸基をアミノ基に変換することによっても製造することができる。アミノアルコール体(20)の製造例としては、例えばメチオニンから3-ヒドロキシ-4-アミノチオピラン1,1-ジオキシドへの変換(Tetrahedron Lett., 37巻,

7457頁, 1996年) などが知られている。

アミノアルコール体(20)の水酸基をアミノ基に変換する方法としては、アミノアルコール体(20)を塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホン、無水トリフルオロメタンスルホン酸などと反応させた後に、アンモニア、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2,4-ジメトキシベンジルアミンなどの1級アリアルアルキルアミン類、ジベンジルアミンなどの2級アリアルアルキルアミン類、N-ベンジルヒドロキシルアミン、N,O-ジベンジルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類などと反応させ、必要ならばベンジル基等を除去してジアミン(21)を製造する方法を挙げることができる。また、アミノアルコール体(20)をトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸エチルで処理する反応(向山法)などによって、フタルイミドまたはスクシンイミドと反応させた後、ヒドラジンあるいはN-メチルヒドラジンなどで処理することにより、ジアミン(21)へ導くことができる。さらには、式中のAが $\text{SO}_2$ であり、 $n=0$ である場合には、アミノアルコール体(20)を塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホン、無水トリフルオロメタンスルホン酸などと反応させた後に、適当な塩基で処理するか、あるいはアミノアルコール体(20)を直接トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸エチルで処理することにより生成する $\alpha, \beta$ -不飽和の環状スルホンにアンモニア、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2,4-ジメトキシベンジルアミンなどの1級アリアルアルキルアミン類、ジベンジルアミンなどの2級アリアルアルキルアミン類、N-ベンジルヒドロキシルアミン、N,O-ジベンジルヒドロキシルアミンなどのヒドロキシルアミン類などを付加させて、必要ならばベンジル基等を除去することによりジアミン(21)を製造することができる。

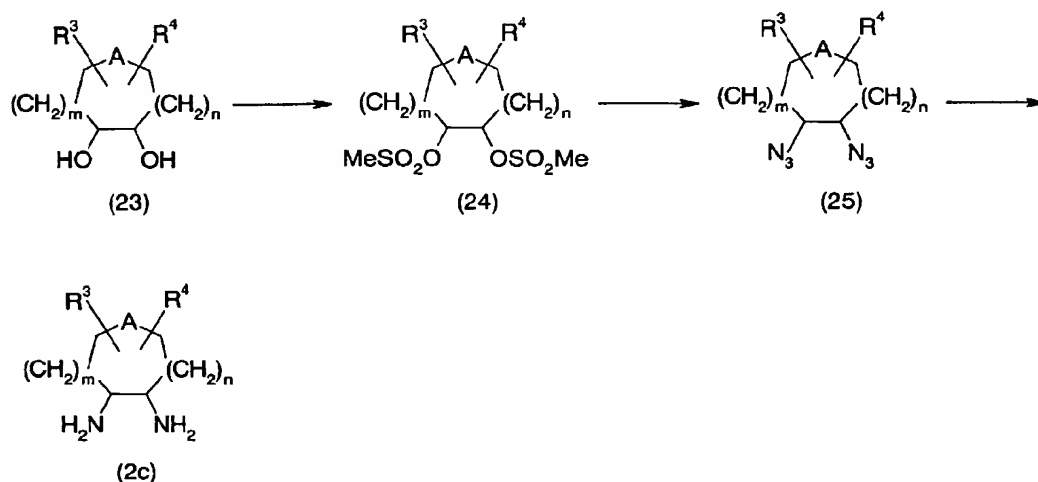
得られたジアミン化合物(21)にカルボン酸(3)を反応させ化合物(22)を製造し、続いて保護基 $\text{R}^{\text{51}}$ を除去して化合物(4c)を得た後、カルボン酸(5)と反応させることにより本発明の化合物(1c)を製造することができる。

化合物(21)とカルボン酸(3)との反応および化合物(4c)とカルボン酸(5)との反応では、製造方法7で述べた試薬や反応条件と同様なものを用いればよい。

同様に、化合物(21)とカルボン酸(3)との反応において、カルボン酸(3)をスルホン酸ハロゲン化物(10)に代えることにより、T'がスルホニル基である化合物(1c)を製造することができる。

#### [製造方法9]

製造方法7に記載の製造中間体(2c)の代表的な製造法を説明する。



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、A、mおよびnは前記と同じものを示す。)

ジオール体(23)の製造例としては、例えば1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンから1-ベンジルオキシカルボニル-3, 4-cis-ジヒドロキシピロリジンへの変換(特開平7-138264)、L-酒石酸から(R, R)-テトラヒドロフランジオールまたは(R, R)-N-ベンジルピロリジンジオールへの変換(Tetrahedron: Asymmetry, 8巻, 1861頁, 1997年)などが知られている。このような既知の方法、あるいはその方法を応用し、必要に応じて保護基の除去や官能基変換を行うことにより、ジオール体(23)を製造することができる。

ジオール体（２３）を、不活性な溶媒中、塩基存在下に冷却下～室温下で塩化メタンスルホニルと反応させることにより、化合物（２４）を製造することができる。不活性な溶媒は、製造方法７で述べたものの中から適宜選択して使用すればよく、特にジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどのエーテル系溶媒が好ましい。塩基としては、ピリジン、２，６－ルチジン、４－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデカ－７－エン（ＤＢＵ）のような有機塩基などが好ましい。

化合物（２４）を適当な溶媒中、冷却下～加熱下でアジ化ナトリウムと反応させることでアジド体（２５）を製造することができる。溶媒としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オンなどのアミド系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、ジメチルスルホキシド、アセトンなどが適当である。また、上記の常用の溶媒は水との混合物としてもよい。

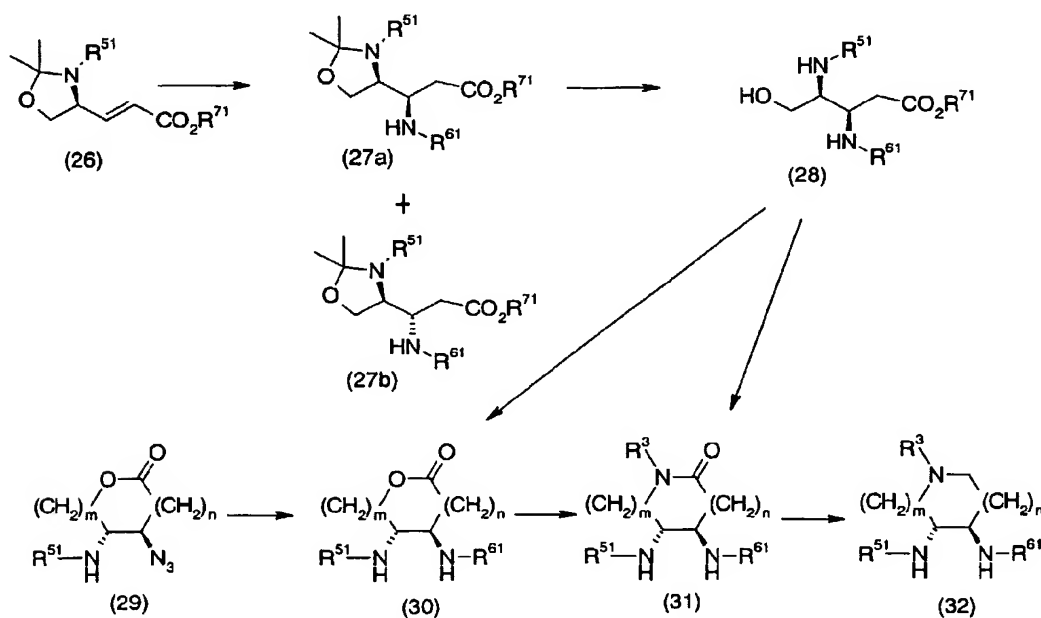
アジド体（２５）を化合物（２ｃ）に変換する方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒、あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いる反応、塩化ニッケルまたは塩化コバルトの存在下に亜鉛を用いる反応、トリフェニルホスフィンを用いる反応など多数の方法があり、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。水素圧は大気圧以上に上げることも可能である。溶媒としては、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサンなどのエーテル系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オンなどのアミド系溶媒、酢酸エチルなどのエステル系溶

媒、酢酸、塩酸、水、またはそれらの混合溶媒などが適当である。上記の方法で製造したジアミン体（2 c）は、上述の製造方法 7 に従って本発明化合物（1 c）に導くことができる。

ジオール体（2 3）が *trans*-3, 4-ジヒドロキシテトラヒドロフランまたは *trans*-1-置換-3, 4-ジヒドロキシピロリジン等である場合には、光学活性体が存在する。これらの光学活性なジオール体（2 3）は、光学活性なジアミン体（2 c）に導くことができ、さらに製造方法 7 に従って光学活性な本発明の化合物（1 c）に導くことができる。

#### [製造方法 10]

製造方法 8 に記載の化合物（1 9）に含まれる光学活性な化合物（3 0）、（3 1）および（3 2）について代表的な製造法を説明する。なお、下記の製造経路に示す不斉炭素の配位は、1 例として示したものである。



[式中、 $m$ 、 $n$ 、 $R^3$ 、 $R^{51}$ および $R^{61}$ は前記と同じものを示し、 $R^{71}$ はカルボキシ基の保護基を示す。]

光学活性な  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステル体（2 6）は、文献（J. Org. Che

m. , 61 卷, 581 頁, 1996 年; J. Org. Chem. , 57 卷, 6279 頁, 1992 年など) 記載の方法、もしくはその方法を応用し、製造することができる。光学活性な  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (26) とアミンを適当な溶媒中、冷却下～加熱下で作用させることによりジアステレオマー (27a) と (27b) を製造することができる。アミンは、上述の製造方法 8 で述べたものの中から適宜選択して使用すればよい。溶媒としては、基質、生成物、または試薬などと反応しない有機溶媒、特にメタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が望ましい。また、文献 (J. Org. Chem. , 63 卷, 7263 頁, 1998 年) 記載の方法を応用し、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル体 (26) とリチウム N-ベンジル (トリメチルシリル) アミドなどの有機金属塩基などを反応させても、ジアステレオマー (27a) と (27b) を製造することができる。このジアステレオマーを分離することにより、例えば、(27a) を次の反応に使用することができる。

化合物 (27a) を適当な溶媒中、冷却下～加熱下で酸処理すれば、化合物 (28) が製造される。用いる酸としては、塩酸、硫酸、三フッ化ホウ素などのルイス酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられ、反応に用いる溶媒としては、水、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒などが用いられる。上記の溶媒は水との混合物としてもよい。また、本反応中においてアミノ基の保護基 R<sup>61</sup> が切断される場合がある。その場合には、必要に応じて適当なアミノ基の保護試薬と反応させる必要がある。

化合物 (28) を溶媒中、冷却下～加熱下に酸処理することにより、光学活性化合物 (30) を製造することができる。用いる酸としては、前記の酸の中から適宜選択して使用すればよく、特に三フッ化ホウ素などのルイス酸、p-トルエンスルホン酸などが好ましい。反応に用いる溶媒としては、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系



溶媒が用いられる。また、化合物（30）は、アジド体（29）からも製造することができる。光学活性なアジド体（29）の製造例としては、例えばL-アスパラギン酸から（R，R）-（3S，4S）-3-アミノ-4-アジド-5-オキソテトラヒドロフランへの変換（Can. J. Chem.，71巻，1407頁，1993年）などが知られている。このような既知の方法、あるいはその方法を応用し、必要に応じて保護基の除去や官能基変換を行うことにより、光学活性なアジド体（29）を製造することができる。アジド体（29）のアジドを還元してアミノ基とした後、適当なアミノ基の保護試薬と反応させ、化合物（30）を製造することができる。アジドの還元では製造方法9のアジド体（25）を化合物（2c）に変換する方法で述べた試薬や反応条件と同様なものを用いればよい。

化合物（31）は、化合物（28）の水酸基部分をアミノ基に変換した後に、塩基で処理することにより製造することができる。化合物（28）の水酸基をアミノ基へ変換する方法としては、例えば上記製造法8に従って行うことができる。または、アルコール体（28）を酸化剤で処理し、次いで得られたアルデヒド体を還元的にアミノ化することにより、化合物（31）を製造することもできる。上記反応で用いる酸化剤としては、具体的にはピリジニウムクロロクロム酸塩（PCC）、二クロム酸ピリジニウム（PDC）、三酸化硫黄ピリジン錯塩などが好ましい。アミンとしては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミンなどの1級アルキルアミン類、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、2，4-ジメトキシベンジルアミンなどの1級アリールアルキルアミン類などが挙げられる。還元方法は、パラジウム系触媒、ラネーニッケル触媒、あるいは白金触媒を用いて水素添加する方法、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤を用いる反応などがあり、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。また、上記工程に用いられる塩基は、製造方法7で述べた塩基の中から適宜選択して使用する

ればよい。また、化合物（31）は、上記化合物（30）とアミンを用いて、文献（Tetrahedron Lett., 41巻, 1141頁, 2000年; Heterocycles, 53巻, 173頁, 2000年）記載の方法またはその方法を応用することによって製造することができる。用いるアミンとしては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミンなどの1級アルキルアミン類、ベンジルアミン、p-メトキシベンジルアミン、などの1級アリールアルキルアミン類、アニリンなどが挙げられる。

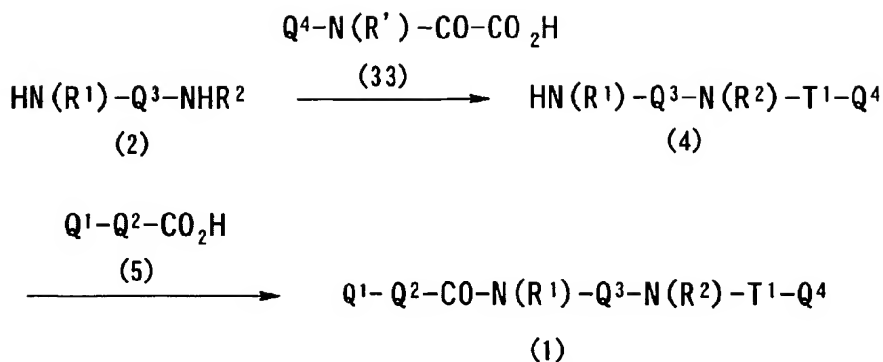
上記化合物（31）を、溶媒中冷却下～加熱下で還元剤を用いて処理することにより化合物（32）を製造することができる。還元剤としては、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・メチルスルフィド錯体、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤が挙げられるが、化合物の性質などに応じて試薬や条件を取捨選択すればよい。溶媒としては、基質、生成物、または試薬などと反応しない有機溶媒、特にテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒が望ましい。

上記の方法で製造した化合物（30）、（31）および（32）は、上述の製造方法8に従って本発明化合物の光学活性体（1c）に導くことができる。

上記の製造工程は、光学活性体のうちの1つについて例示したが、立体配位の異なる光学活性体についても、立体配位の異なる出発物質を使用すれば、同様な工程で製造することができる。

#### [製造方法11]

T'が $-CO-CO-N(R')$ -基（基中、R'は前記と同じものを示す。）である化合物（1）は、下記の経路で製造することができる。

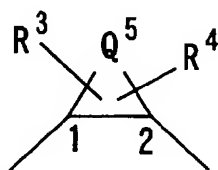


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R'$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は  $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N(R}^{\prime}\text{)}-$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。  
]

すなわち、カルボン酸（33）を酸ハロゲン化物または活性エステル等に誘導し、ジアミン（2）と反応させることにより化合物（4）を製造し、得られた化合物（4）にカルボン酸（5）を同様な条件で反応させることにより、本発明の化合物（1）を製造することができる。上記の各工程の反応においては、ペプチド合成に通常使用される反応試薬や条件を準用すればよい。上記の酸ハロゲン化物は、カルボン酸（33）を塩化チオニル、オキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物で処理することにより製造できる。活性エステルには各種のものがあるが、例えば *p*-ニトロフェノール等のフェノール類、*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾールあるいは *N*-ヒドロキシスクシンイミドなどとカルボン酸（33）を *N,N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を用いて反応させれば製造できる。また、活性エステルは、カルボン酸（33）とペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどとの反応、カルボン酸（33）と 1-ベンゾトリアゾリルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファイトとの反応、カルボン酸（33）とシアノホスホン酸ジエチルとの反応（塩入法）、カルボン酸（33）とトリフェニルホスフィンおよび 2,2'-ジピリジルジスル

フィドとの反応（向山法）などによっても製造することができる。その様にして得たカルボン酸（3 3）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルをジアミン（2）と適当な塩基存在下に不活性の溶媒中で $-78^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより化合物（4）を製造することができる。得られた化合物（4）にカルボン酸（5）の混合酸無水物、酸ハロゲン化物または活性エステルを同様な条件で反応させることにより本発明の化合物（1）を製造することができる。化合物（4）とカルボン酸（5）との反応における試薬や反応条件は、ジアミン（2）とカルボン酸（3 3）との反応における試薬や反応条件と同様である。上記の各工程に用いる塩基や溶媒としては、製造方法 1 において記載したものの中から適宜選択すればよい。

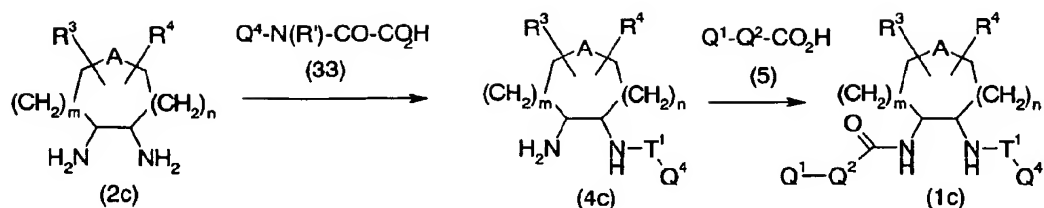
また、 $Q^5$ が下記の基



〔基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Q^5$ は前記と同じものを示し、1 および 2 の数字は位置を示す。〕

であり、1 位と 2 位との関係が、シス型あるいはトランス型の化合物（1）を製造する場合には、製造方法 5 に記載したジアミン（2 a）あるいは（2 b）を使用すればよい。

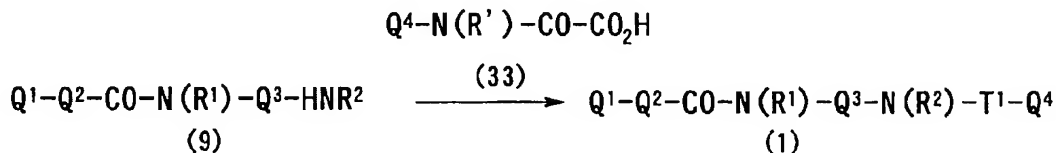
さらに、 $Q^5$ に窒素原子、酸素原子あるいはイオウ原子等のヘテロ原子を含む化合物（1）を製造する場合には、製造方法 7 に記載した化合物（2 c）とカルボン酸（3）との反応において、カルボン酸（3）をカルボン酸（3 3）に代えればよい。すなわち、下記の経路で $Q^5$ にヘテロ原子を含む化合物（1）、すなわち化合物（1 c）を製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R'$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-CO-CO-N(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

#### [製造方法 1 2]

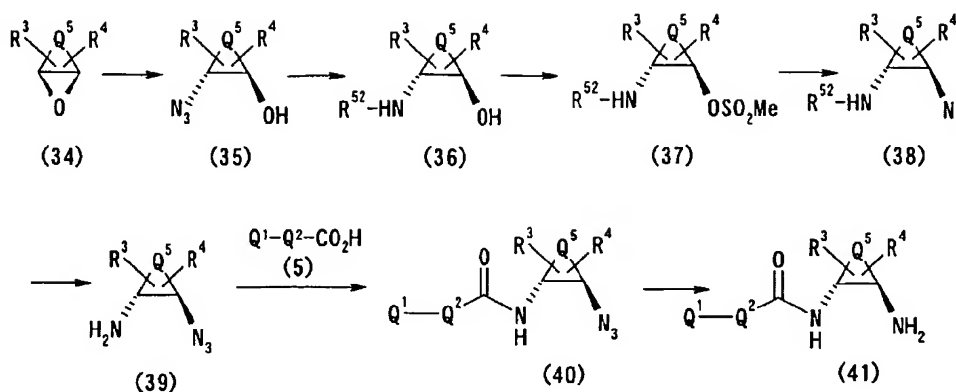
$T^1$ が $-CO-CO-N(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）である化合物 (1) は、下記の経路でも製造することができる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R'$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-CO-CO-N(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

アミン (9) とカルボン酸 (33) との反応では、製造方法 1 で述べた試薬や条件と同様なものを用いればよい。

ここで用いるアミン (9) は、製造方法 2 で記載した経路のほかに、例えば下記のアミン (41) の製造経路として示した経路でも製造することができる。



[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ および $Q^5$ は前記と同じものを示し、 $R^{52}$ はアミノ基の保護基を示す。]

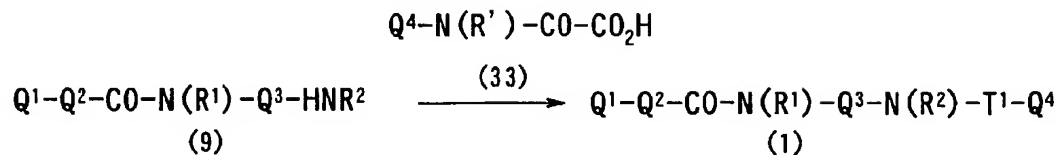
上記の製造工程における化合物(34)は、シクロアルケンをジクロルメタン等の溶媒中において過安息香酸またはその誘導体などにより処理してエポキシ化することにより製造できる。この反応条件は、アルケンをエポキシ化する通常の方法を準用すればよい。また、化合物(34)は、J. Org. Chem.、61巻、8687-8691(1996年)に記載の方法またはそれに準じた方法で製造することも可能である。

化合物(34)は、常法に従ってアジ化ナトリウム等で処理して得られるアジド(35)を接触還元した後、アミノ基を保護して化合物(36)に導くことができる。この場合のアミノ基の保護基としては、製造方法2に記載したものを挙げるができる。化合物(36)は、製造方法5に記載した方法と同様にしてアジド(38)とした後、アミノ基の保護基を除去して化合物(39)に導くことができる。化合物(39)は、カルボン酸(5)と反応させることにより化合物(40)とした後、接触還元することにより化合物(41)とすることができる。

#### [製造方法13]

T'が $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(R')$ -基(基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、製造方法2に記載の経路における化合物(9)とカルボン

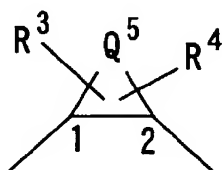
酸（３）との反応を、化合物（９）とカルボン酸（３３）との反応に代えることによって製造することができる。



[式中における $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R'$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-CO-CO-N(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

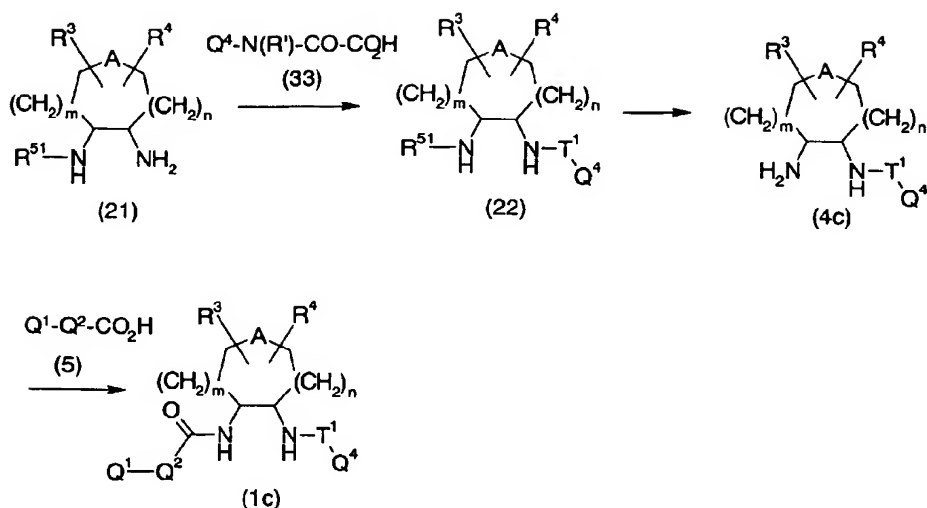
反応条件は、製造方法２に記載したものを準用すればよい。

また、 $Q^3$ が下記の基



（基中、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $Q^5$ は前記と同じものを示し、１および２の数字は位置を示す。）

であり、 $Q^5$ に窒素原子、酸素原子あるいはイオウ原子等のヘテロ原子を含む化合物（１）を製造する場合には、製造方法８に記載の化合物（２１）とカルボン酸（３）との反応において、カルボン酸（３）をカルボン酸（３３）に代えればよい。下記の経路で $Q^5$ にヘテロ原子を含む化合物（１）、すなわち化合物（１c）を製造することができる。

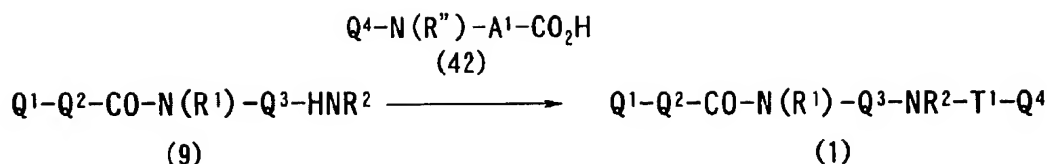


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R'$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-CO-CO-N(R')$ 基（基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。）を示し、 $R^{51}$ はアミノ基の保護基を示す。]

#### [製造方法 14]

$T^1$ が $-CO-A^1-N(R'')$ 基（式中、 $R''$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し、 $A^1$ は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示す。）である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $Q^4-N(R'')-A^1-CO_2H$ (42)を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50 \sim 50^\circ C$ で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えば $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等を挙げることができる。



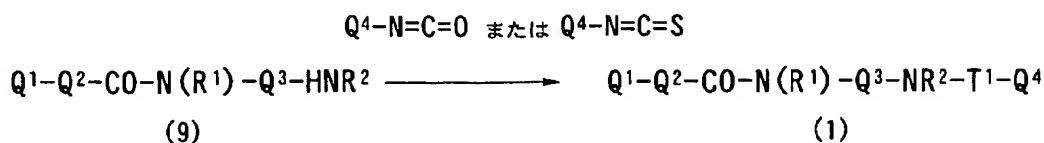


[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R''$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-\text{CO}-\text{A}^1-\text{N(R}'')$ 基(式中、 $R''$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し、 $A^1$ は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示す。)を示す。]

上記の製造方法中に記載の化合物42は、例えば4-クロロアニリン等のアリールアミンとブロモアルカノイックアシドのエステルをアセトニトリルやN,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で炭酸カリウム等の塩基存在下に40～120℃で反応させた後、エステルを水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。化合物42は、カリウム塩などをそのまま反応に用いてもよい。

#### [製造方法15]

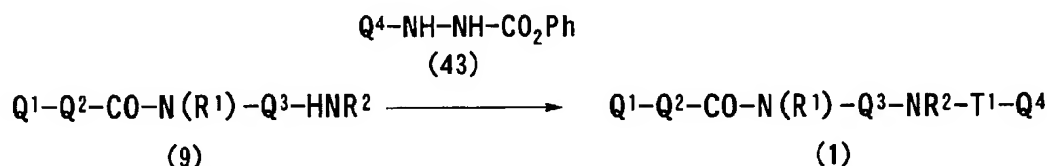
$T^1$ が $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 基または $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ 基である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)とイソシアネート( $\text{Q}^4-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ )またはイソチオシアネート( $\text{Q}^4-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ )を不活性な溶媒中で-20～50℃で反応させることにより製造することができる。不活性な溶媒としては、製造方法14に記載したものを代表例として挙げることができる。ここで用いるイソシアネートやイソチオシアネートは、市販のものが利用できない場合には、イソシアネートやイソチオシアネートの製造方法として汎用される方法により製造すればよい。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-C(=O)-NH-$ 基または $-C(=S)-NH-$ 基を示す。]

[製造方法16]

$T^1$ が $-CO-NH-NH-$ 基である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $Q^4-NH-NH-CO_2Ph$ (43)を不活性な溶媒中で必要に応じて塩基存在下に室温～150℃で反応させることにより製造することができる。不活性な溶媒としては、アセトニトリルやN,N-ジメチルホルムアミドの他に、製造方法14に記載したものを代表例として挙げることができる。塩基としては、ピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)を挙げることができる。



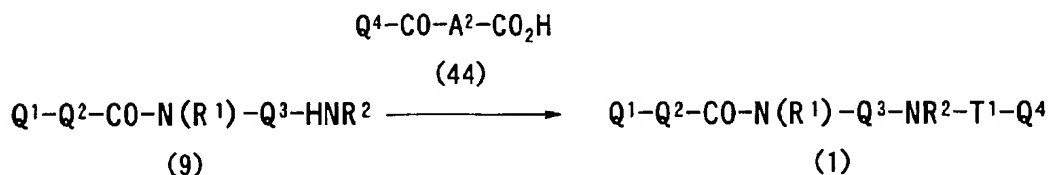
[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-CO-NH-NH-$ 基を示し、 $Ph$ はフェニル基を示す。]

上記の製造方法中に記載の化合物(43)は、例えば4-クロロフェニルヒドラジン等のアリールヒドラジンとジフェニルカルボネートとをアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、室温～120℃で反応させることにより製造することができる。

[製造方法17]

$T^1$ が $-CO-A^2-CO-$ 基(式中、 $A^2$ は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)である化合物(1)は、製造方法2に記載の化合物(9)と $Q^4-CO-A^2-CO_2H$ (44)を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて-50～50℃で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN,

N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げることができる。溶媒としては、製造方法16に記載の溶媒等が挙げられる。



[式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-\text{CO}-\text{A}^2-\text{CO}-$ 基(式中、 $A^2$ は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)を示す。]

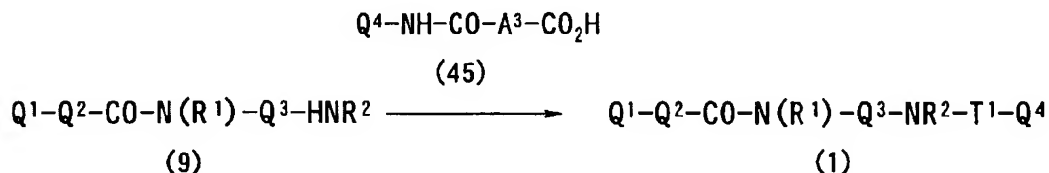
上記の製造方法中に記載の化合物(44)は、 $A^2$ が単結合の場合には、例えばクロロベンゼン等の芳香族炭化水素やチオフェン等の芳香族複素環とクロロオキソ酢酸エステル(例、 $\text{Cl-CO-CO}_2\text{Et}$ )とのフリーデル・クラフツ反応により製造した化合物(例、 $\text{Q}^4\text{-CO-CO}_2\text{Et}$ )を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

また、化合物(44)は、 $A^2$ がメチレン基の場合には、例えば4-クロロ安息香酸クロリド等のアリールカルボニルクロリド類やチオフェンカルボニルクロリド等のヘテロアリールカルボニルクロリドを塩化マグネシウムおよびトリエチルアミンの存在下にマロン酸モノエステルモノカルボン酸カリウム塩と反応させて得られるケトエステル誘導体(例、 $\text{Q}^4\text{-CO-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$ )を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。上記のケトエステル誘導は、そのカルボニル基をエチレンケタール化した後、加水分解して得られるカルボン酸を化合物(9)との反応に用いてもよい。また、化合物(44)が、 $A^2$ が炭素数2個以上のアルキレン基の場合には、例えばベンゼン等の芳香族炭化水素またはチオフェン等の

芳香族複素環とアルキレンジカルボン酸モノエステルモノクロリドとのフリーデル・クラフツ反応により得られるケトエステル誘導体（例、 $Q^4-CO-A^3-CO_2Et$ ）を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

〔製造方法 18〕

$T^1$ が $-CO-A^3-CO-NH-$ 基（式中、 $A^3$ は炭素数 1～5 のアルキレン基を示す。）である化合物（1）は、製造方法 2 に記載の化合物（9）と $Q^4-NH-CO-A^3-CO_2H$ （45）を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50 \sim 50$ ℃で反応させることにより製造することができる。縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などを挙げる事ができる。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等が挙げられる。



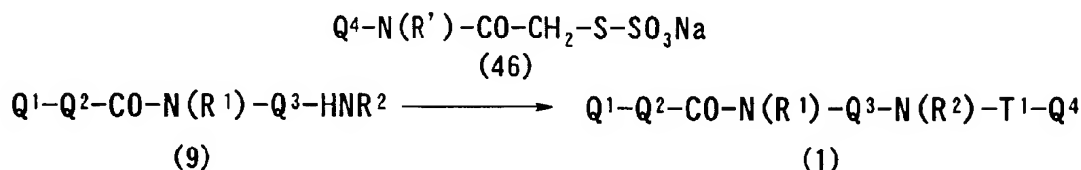
〔式中、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $R^1$ および $R^2$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ は $-CO-A^3-CO-$ 基（式中、 $A^3$ は炭素数 1～5 のアルキレン基を示す。）を示す。〕

化合物（45）は、 $Q^4-NH_2$ に相当する4-クロロアニリン等のアリールアミンまたはアミノピリジン等のヘテロアリールアミンとアルキレンジカルボン酸モノエステルモノカルボン酸カリウム塩を不活性な溶媒中で縮合剤を用いて $-50 \sim 50$ ℃で反応させることにより製造した化合物（例、 $Q^4-NH-CO-A^3$

—CO<sub>2</sub>Et)を水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等のアルカリを用いて加水分解することにより製造することができる。

[製造方法19]

T<sup>1</sup>が—CS—CO—N(R′)—基(基中、R′は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。

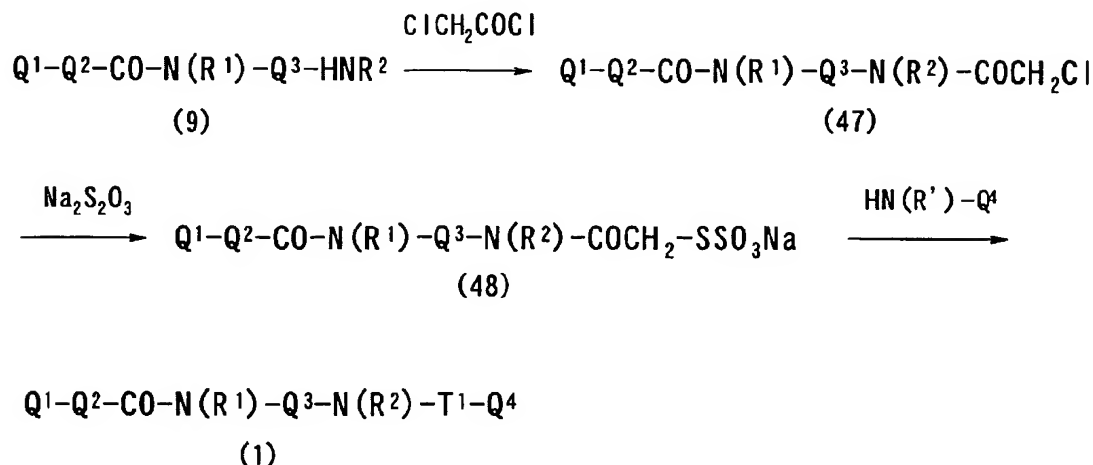


[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR′は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>は—CS—CO—N(R′)—基(基中、R′は前記と同じものを示す。)を示す。]

すなわち、チオ硫酸ナトリウム塩(46)と化合物(9)を溶媒に溶解または懸濁して加熱することにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。反応温度は、80～200℃が好ましく、150℃前後が特に好ましい。この反応に使用する溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール類、ピリジン、N-メチルモルホリン等の塩基性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒等を挙げることができ、これらの溶媒を適宜混合して用いてもよく、混合溶媒の例としてはメタノールとジクロロメタンの混合溶媒などを挙げることができる。また、この反応においては、必ずしも溶媒を還流する必要はなく、例えばメタノールとジクロロメタンの混合溶媒を用いた場合には、反応液(または反応混合物)を外温150℃に加熱して溶媒を留去した後、残留物を継続して同温度で加熱する。

[製造方法20]

T<sup>1</sup>が-CO-CS-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。



[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR'は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>は-CO-CS-N(R')-基(基中、R'は前記と同じものを示す。)を示す。]

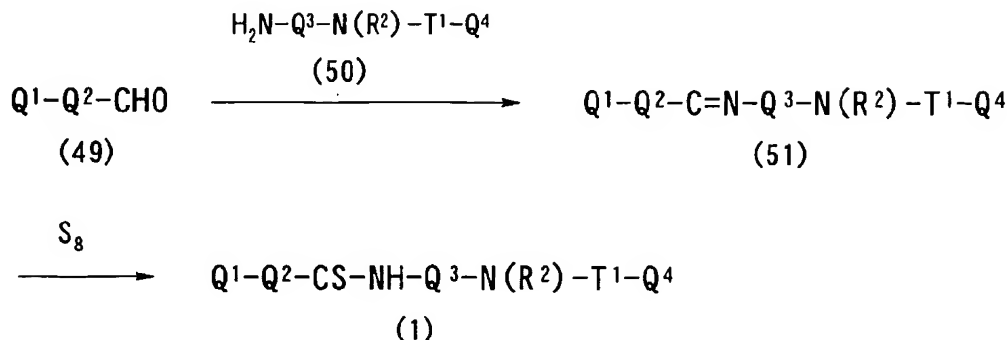
すなわち、化合物(9)を塩基存在下にクロル酢酸クロリドと反応させて化合物(47)に導いた後、化合物(47)をチオ硫酸ナトリウムと溶媒中で加熱することによりチオ硫酸ナトリウム誘導体(48)を製造することができる。このようにして得られた(48)をアミン、すなわちHN(R')-Q<sup>4</sup>と加熱することにより、本発明の化合物(1)を製造することができる。

化合物(9)から化合物(47)を製造する条件や溶媒等は、アミンと酸クロリドとの反応において汎用されるものを準用すればよい。化合物(47)から化合物(48)を製造するには、エタノール等の溶媒中でチオ硫酸ナトリウムと1時間程度加熱還流すればよい。化合物(47)が塩酸等の塩である場合には、炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下に反応させればよい。化合物(48)の製造条件は、ここに記載したものに限定されることはなく、温度、溶媒の種類、塩基の種類は、適宜変更可能である。化合物(48)とHN(R')-Q<sup>4</sup>との反応条件

は、製造方法 19 で記載したものと同様である。

[製造方法 21]

T<sup>0</sup>がチオカルボニル基(−CS−基)である化合物(1)は、下記の経路で製造することができる。



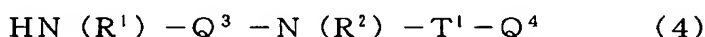
[式中、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同じものを示し、T<sup>1</sup>は−SO<sub>2</sub>−基、−CO−基、−CO−NH−基、−CS−NH−基、−CO−NH−NH−基、−CO−CO−N(R′)−基(基中、R′は前記と同じものを示す。)、−CO−CS−N(R′)−基(基中、R′は前記と同じものを示す。)、−CS−CO−N(R′)−基(基中、R′は前記と同じものを示す。)、−CS−CS−N(R′)−基(基中、R′は前記と同じものを示す。)、−CO−A<sup>1</sup>−N(R″)−基(基中、A<sup>1</sup>およびR″は前記と同じものを示す。)、−CO−A<sup>2</sup>−CO−基(基中、A<sup>2</sup>は前記と同じものを示す。)、−CO−A<sup>3</sup>−CO−NH−基(基中、A<sup>3</sup>は前記と同じものを示す。)、−CO−A<sup>3</sup>−CO−基(基中、A<sup>3</sup>は前記と同じものを示す。)を示す。]

すなわち、化合物(49)をp−トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下にアミン(50)と脱水反応させて化合物(51)に導いた後、イオウ粉末とメタノール/ジクロルメタン混合液などの溶媒中で加熱することにより本発明の化合物(1)を製造することができる。化合物(49)とアミン(50)から化合物(51)を製造する条件は、一般にシッフ塩基を製造する際に汎用されるものを準用

すればよい。具体的には、ディーンスタークの装置を用いるなどして反応系から水を除去する条件で、酸触媒存在下にベンゼンまたはトルエン中で加熱還流すればよい。また、反応系から水を除去する場合には、モレキュラーシーブを用いてもよい。

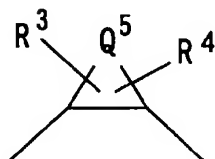
以下に、本発明中の化合物（１）の製造方法１～２１に記載した重要な中間体について述べる。

１）上述の製造方法１、３および１１に記載の下記の一般式（４）で表される化合物は、本発明中の化合物（１）の製造中間体として重要である。



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{Q}^3$ および $\text{Q}^4$ は、前記と同じものを示し、 $\text{T}^1$ はカルボニル基、スルホニル基または $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^1)-$ 基（基中、 $\text{R}^1$ は前記と同じものを示す。）を示す。]

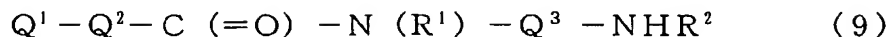
上記の中間体の中でも、 $\text{T}^1$ が基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$ （基中、 $\text{R}^1$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）である化合物、および上記式中の $\text{T}^1$ がカルボニル基であり、 $\text{Q}^3$ が下記の基



（基中、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は前記と同じものを示し、 $\text{Q}^5$ は基 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-\text{A}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して０、１～３の整数を示し、 $\text{A}$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ を示す。））である化合物が好ましい。

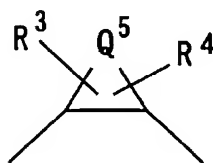


2) 製造方法 2、4 および 1 2 に記載の下記の一般式 (9) で表される化合物は、本発明中の化合物 (1) の製造中間体として重要である。



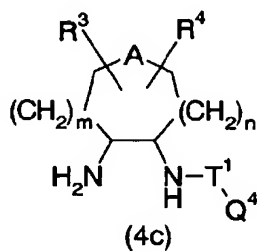
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ および $Q^3$ は、前記と同じものを示す。]

上記の中間体の中でも、 $Q^3$ が下記の基



(基中、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示し、 $Q^5$ は基  $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して 0、1～3 の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。)) である化合物が好ましい。

3) 製造方法 7、11 および 13 に記載の下記の化合物 (4c) は、本発明中の化合物 (1) の製造中間体として重要である。

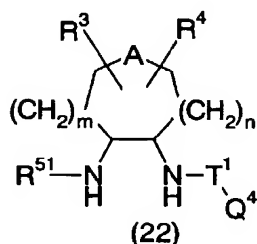


[式中、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $T^1$ はカルボニル基、スルホニル基または $-CO-CO-N(R')$ 基 (基中、 $R'$ は前記と同じものを示す。)を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中の $T^1$ が $-CO-CO-N(R')$ 基 (基中、

R' は前記と同じものを示す。)である化合物、およびT'がカルボニル基であり、Aが酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ である化合物が好ましい。

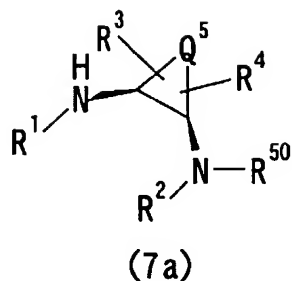
4) 製造方法8および13に記載の下記の化合物(22)は、本発明中の化合物(1)の製造中間体として重要である。



[式中、 $Q^4$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、A、mおよびnは前記と同じものを示し、T'はカルボニル基、スルホニル基または $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、R'は前記と同じものを示す。)を示し、 $R^5$ はアミノ基の保護基を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中のT'が $-\text{CO}-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')$ -基(基中、R'は前記と同じものを示す。)である化合物、およびT'がカルボニル基であり、Aが酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}-\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ である化合物が好ましい。

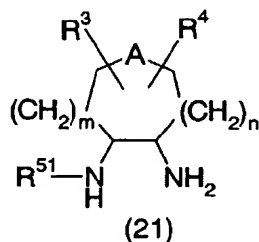
5) 製造方法6に記載の光学活性な下記の化合物(7a)は、本発明中の化合物(1)の製造中間体として重要である。



[式中、 $Q^5$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は前記と同じものを示し、 $R^{50}$ はアミノ基の保護基を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中の $Q^5$ が基— $(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。）である化合物が好ましい。

6) 製造方法8に記載の下記の化合物(21)は、本発明中の化合物(1)の製造中間体として重要である。



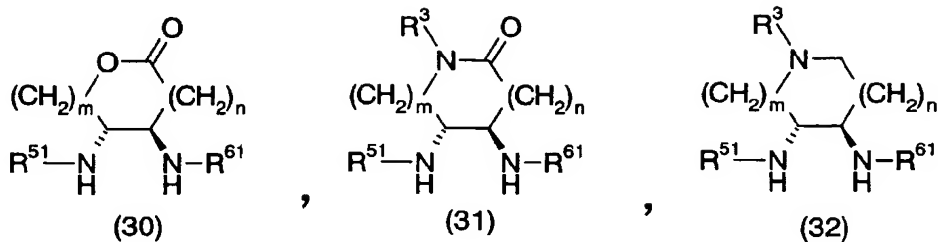
[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ はアミノ基の保護基を示す。]

上記の中間体の中でも、上記式中の $A$ が酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ である化合物が好ましい。

7) 製造方法10に記載の下記の化合物は、本発明中の化合物(1)の製造中間

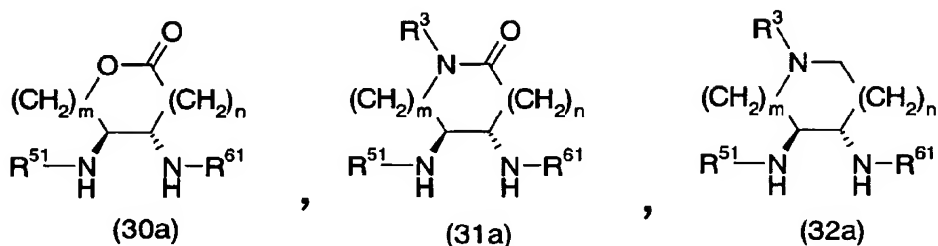
体として重要である。

すなわち、光学活性な下記のトランス型化合物 (30)、(31) および (32) 、



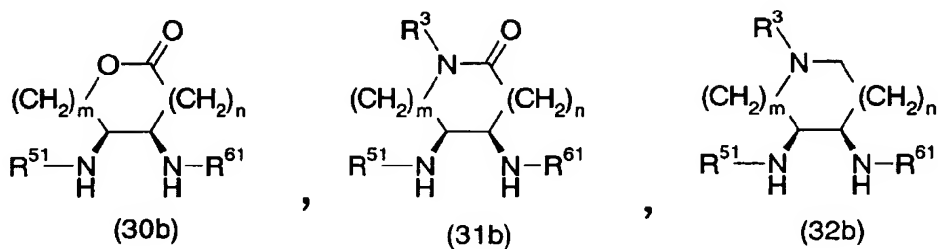
[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

同様にして製造される上記化合物の鏡像体 (30a)、(31a) および (32a) 、



[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

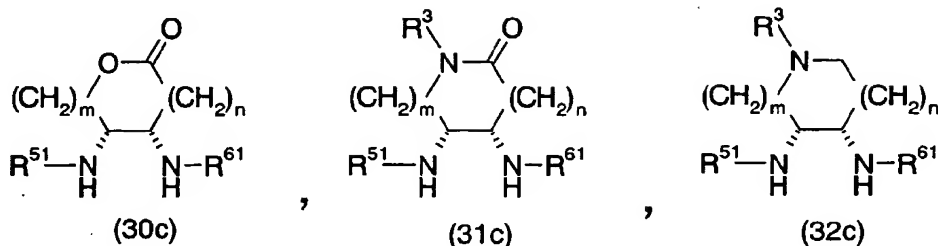
シス型化合物 (30b)、(31b) および (32b) 、



[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保

護基を示す。]

ならびにそれらの鏡像体 (30c)、(31c) および (32c)



[式中、 $R^3$ 、 $m$ および $n$ は前記と同じものを示し、 $R^{51}$ および $R^{61}$ はアミノ基の保護基を示す。]

は、本発明中の化合物 (1) の製造中間体として重要である。

本発明のジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示すので、ヒトを含む哺乳類のための医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージェア病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群 (SIRS)、多臓器不全 (MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

本発明化合物を人体用の医薬として使用する場合、投与量は成人一日当たり 1 mg から 1 g、好ましくは 10 mg から 300 mg の範囲である。また動物用としての投与量は、投与の目的 (治療或いは予防)、処置すべき動物の種類や大きさ、感染した病原菌の種類、程度によって異なるが、一日量として一般的には動物の体重 1 kg 当たり 0.1 mg から 200 mg、好ましくは 0.5 mg から 100 mg の範囲である。この一日量を一日 1 回、あるいは 2～4 回に分けて投与する。また一日量は必要によっては上記の量を超えてもよい。

本発明化合物を含有する医薬組成物は投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常

用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明化合物を主剤とする医薬組成物の剤形としては例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を経口用製剤として例示できる。

注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また一回投与量を一の容器に収納してもよく、また多投与量を一の容器に収納してもよい。

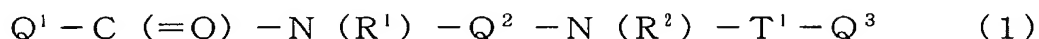
また外用製剤として液剤、懸濁液、乳濁液、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、スプレー、貼付剤等を例示できる。

固形製剤としては本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含み、例えば充填剤類や増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類、潤滑剤類等を必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を含むこともある。

本発明化合物の態様としては、次の化合物 (A) ~ (E) が挙げられる。

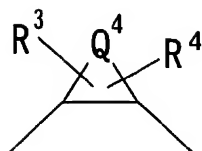
(A) 一般式 (1)



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$  は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$  は、下記の基



(基中、 $Q^4$  は炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基、炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基または基  $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$  および  $n$  は各々独立して 0、1 ～ 3 の整数を示し、 $A$  は酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$  または  $-SO_2-NH-$  を示し、1 および 2 は位置を示す。)) を示し；

$R^3$  および  $R^4$  は、 $Q^4$  を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい  $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい  $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル

ーNーアルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいNーアルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，Nージアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、Nーアルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，Nージアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、Nーアルキルアミノアシル基、N，Nージアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，Nージアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，Nージアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基等を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケ

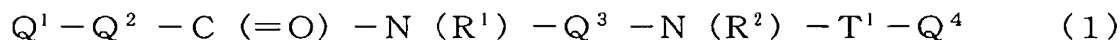


ニレン基、炭素数 1 ～ 5 のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。) を示し；

$Q^3$  は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

$T^1$  は、カルボニル基またはスルホニル基を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらの N-オキシド。

(B) 一般式 (1)

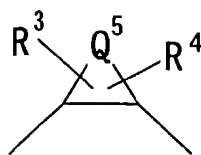


[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$  は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$  は、単結合、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の複素環式基、置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$  は、下記の基



(基中、 $Q^5$  は炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基、炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基または基  $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$  および  $n$  は各々独立して 0、1 ～ 3 の整数を示し、 $A$  は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$  または  $-SO_2-NH-$  を示す。) を示し；

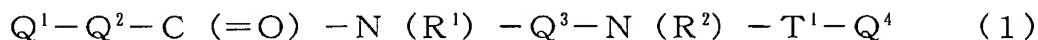
$R^3$  および  $R^4$  は、 $Q^5$  を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい  $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい  $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、1 ～ 3 個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキ

ル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基等を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し；

$Q^4$  は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$T^1$  は、カルボニル基、スルホニル基または基  $-C(=O)-C(=O)-N(R')$   $-$  (基中、 $R'$  は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。) を示す。] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

(C) 一般式 (1)

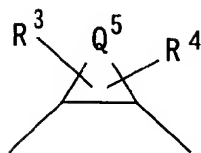


[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$  は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$  は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$  は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数 1 ～ 8 のアルキレン基、炭素数 2 ～ 8 のアルケニレン基または基  $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$  および  $n$  は各々独立して 0、1 ～ 3 の整数を示し、 $A$  は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$  または  $-SO_2-NH-$  を示す。) を示し；

$R^3$  および  $R^4$  は、 $Q^5$  を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、 $N$ -アルキルアミノアルキル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ -アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよい $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイル基、 $N$ -アルケニルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ -アルケニル- $N$ -アルキルカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイル基、 $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、 $N$ -アルキル- $N$ -アルコキシカルバモイルアルキル基、1 ～ 3 個のアルキル基で置換されていてよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基

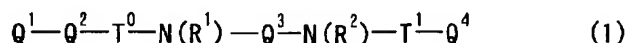
、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。

)を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)またはチオカルボニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

(D) 一般式(1)

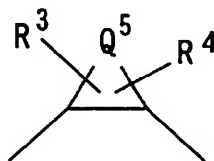


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CH<sub>2</sub>—A—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、—S O—、—S O<sub>2</sub>—、—NH—、—O—NH—、—NH—NH—、—S—NH—、—S O—NH—または—S O<sub>2</sub>—NH—を示す。)を示し；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N—アルキルアミノアルキル基、N, N—ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN—アルキルカルバモイル基



、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアリールスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環ス

ルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、 $R^3$ および $R^4$ は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

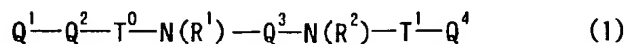
$Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

$T^0$ はカルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

$T^1$ は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原

子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-N-、基-C(=S)-N=N-またはチオカルボニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

(E) 一般式(1)

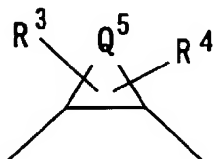


[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



(基中、Q<sup>3</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、-S O

—、—SO<sub>2</sub>—、—NH—、—O—NH—、—NH—NH—、—S—NH—、—SO—NH—または—SO<sub>2</sub>—NH—を示す。) ) を示し；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N—アルキルアミノアルキル基、N，N—ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN—アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N—ジアルキルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイル基、N—アルケニルカルバモイルアルキル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイル基、N—アルケニル—N—アルキルカルバモイルアルキル基、N—アルコキシカルバモイル基、N—アルキル—N—アルコキシカルバモイル基、N—アルコキシカルバモイルアルキル基、N—アルキル—N—アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN—アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N—ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N—アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N—ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複

素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基またはアルキルスルホニルアシル基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。

)を示し；

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

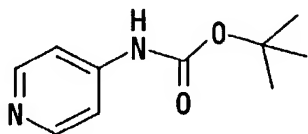
T<sup>0</sup>は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N(R'')-(基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R''は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-NH-、基-C(=S)-NH-、基-C(=O)-NH-NH-、基-C(=O)-A<sup>2</sup>-C(=O)- (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>3</sup>-C(=O)-NH- (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基-C(=O)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-、基-C(=S)-C(=NOR<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)- (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-N=N-、基-C(=S)-N=N-またはチオカルボニル基を示す。) で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

## 実施例

次に参考例、実施例及び試験例を挙げて本発明を説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

[参考例1] ピリジン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

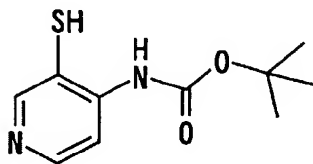


4-アミノピリジン (10 g) をテトラヒドロフラン (500 ml) に溶解し、*tert*-ブチルジカルボナート (25.5 g) を加え室温で10分間攪した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体をヘキサンで洗浄し標題化合物 (16.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 6.86 (1H, br. s), 7.30 (2H, dd,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, d,  $J=1.5, 4.9\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 195 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例2] 3-スルファニルピリジン-4-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル エステル

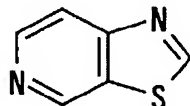


参考例1で得た化合物 (61.6 g) をテトラヒドロフラン (2000 ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  で10分間攪拌した。反応液に *n*-ブチルリチウム (1.59 規定ヘキサン溶液, 500 ml) を滴下し10分間攪拌した後、氷冷下で2時間攪拌した。反応液を $-78^\circ\text{C}$ まで冷却した後、硫黄粉末 (12.2 g) を加え室温まで昇温し1時間攪拌した。反応液に水 (1000 ml) を加え分液した。水層に3規定塩酸を加え、pHを3~4に調整した後、塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=50:1) により精製し、標題化合物 (33.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 7.89 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 227 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例3] チアゾロ[5, 4-c]ピリジン

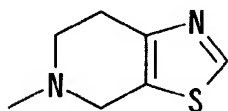


参考例2で得た化合物(33.2g)をギ酸(250ml)に溶解し、3日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液(100ml)とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=25：1)により精製し、標題化合物(9.03g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 8.05 (1H, d, J=5.4Hz), 8.70 (1H, d, J=5.4Hz), 9.23 (1H, s), 9.34 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 137 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例4] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン



参考例3で得た化合物(1.61g)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させ、よう化メチル(1.50ml)を加えた後、80℃で4時間加熱攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール(100ml)に溶解し水素化ホウ素ナトリウム(1.53g)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに飽和炭酸カリウム水溶液とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=25：1

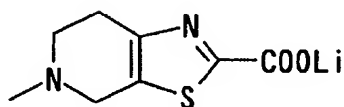


)により精製し、標題化合物 (1.28 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 8.63 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 155 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例5] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

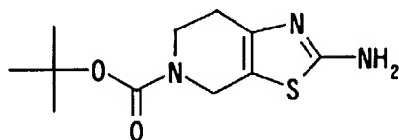


参考例4で得た化合物 (6.43 g)を無水テトラヒドロフラン (200 ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ で $n$ -ブチルリチウム (1.47規定ヘキサン溶液, 34.0 ml)を滴下し40分間攪拌した。反応液に $-78^\circ\text{C}$ で炭酸ガスを1時間導入した後、室温まで昇温させ、反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (9.42 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.64-2.77 (4H, m), 3.54 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 199 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例6] 2-アミノ-6, 7-ジヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-5[4H]-カルボン酸  $tert$ -ブチル エステル



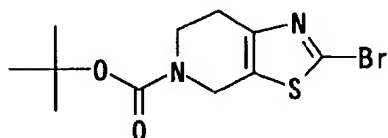
1- $tert$ -ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (40.0 g)をシクロヘキサン (80 ml)に溶解し、 $p$ -トルエンスルホン酸1水和物 (191 mg)、ピロリジン (17.6 ml)を加え、ディーンスターク装置により脱水させ

ながら 2 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残さをメタノール (60 ml) に溶解し硫黄粉末 (6.42 g) を加えた。氷冷下でシアナミド (8.44 g) のメタノール溶液 (10 ml) をゆっくり滴下し室温で 5 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、標題化合物 (31.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.41 (9H, s), 2.44 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.29 (2H, s), 6.79 (2H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 255 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 7] 2-ブロモ-6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5 [4H]-カルボン酸 tert-ブチル エステル

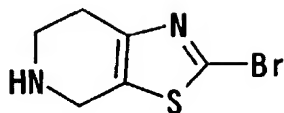


臭化第二銅 (1.05 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に懸濁し、氷冷下で亜硝酸 tert-ブチル (0.696 ml) および参考例 6 で得た化合物 (1.00 g) を加えた後、反応液を 40℃ で 30 分間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:5) により精製し、標題化合物 (568 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.85 (2H, br. s), 3.72 (2H, br. s), 4.56 (2H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 319 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 8] 2-ブロモ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン トリフルオロ酢酸塩

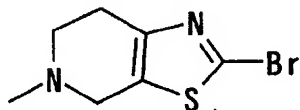


参考例7で得た化合物（890mg）を塩化メチレン（2ml）に溶解しトリフルオロ酢酸（15ml）を加え室温で30秒間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、標題化合物（867mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.98 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.35 (2H, s), 9.53 (2H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 219 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例9] 2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ  
[5,4-c]ピリジン



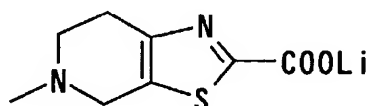
参考例8で得た化合物（422mg）を塩化メチレン（10ml）に懸濁し、トリエチルアミン（0.356ml）を加え溶解後、酢酸（0.216ml）、ホルムアルデヒド水溶液（35%溶液, 0.202ml）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（428mg）を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、塩化メチレン（100ml）および3規定水酸化ナトリウム水溶液（3ml）を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=100：3）により精製し、標題化合物（286mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.79 (2H, t,  $J$

$= 5.7 \text{ Hz}$ ),  $2.85 - 2.93$  (2H, m),  $3.58$  (2H, t,  $J = 1.8 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 233 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

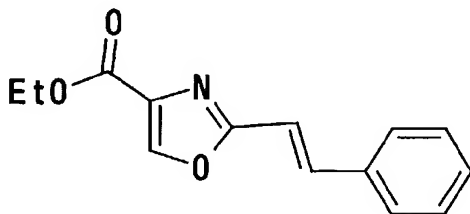
[参考例10] 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例9で得た化合物 (531mg) を無水ジエチルエーテル (20ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  でn-ブチルリチウム (1.54規定ヘキサン溶液, 1.63ml) を滴下し、氷冷下で30分間攪拌した。反応液に $-78^{\circ}\text{C}$  で炭酸ガスを10分間導入した後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し標題化合物 (523mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.64-2.85 (4H, m), 3.54 (2H, s).

[参考例11] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール-4-カルボン酸 エチル エステル

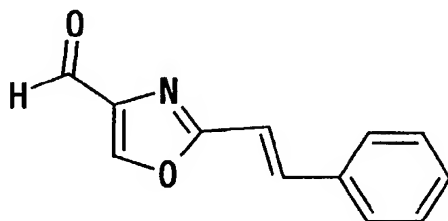


Panekらの報告 (J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 6496頁) に従い合成した。けい皮酸アミド (10.0g) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液に室温にて炭酸水素ナトリウム (22.8g) および、プロモピルビン酸エチル (10.5ml) を加え、48時間加熱還流した。反応混液を室温まで放冷し、セライト濾過後、減圧下濃縮し残渣を得た。この残渣のテトラ

ヒドロフラン（30 ml）溶液に0℃にて無水トリフルオロ酢酸（30 ml）を加え、徐々に室温まで昇温した。63時間攪拌後、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（500 ml）および酢酸 エチル エステル（150 ml）を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル（150 ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（150 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝5：1→3：1）を用いて精製し標題化合物（10.9 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.42 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.30–7.40 (3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s).

〔参考例12〕 2-[(E)-2-フェニルエテニル]オキサゾール-4-カルバルデヒド



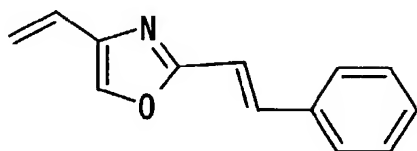
参考例11で得た化合物（8.57 g）の塩化メチレン（80 ml）溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ にて水素化ジイソブチルアルミニウム（1.0規定ヘキサン溶液, 66 ml）を滴下した。15分間攪拌後、メタノール（11 ml）を滴下し1時間で室温まで昇温した。反応混液をセライト濾過し、得られたペースト状物質を酢酸 エチル エステル（200 ml）および飽和塩化アンモニウム水溶液（200 ml）に溶解し、分液後、水層を塩化メチレン（ $2 \times 100\text{ ml}$ ）で抽出した。有機層を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 ml）および飽和食塩

水（100ml）で洗浄し、セライト濾過時の濾液と合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：酢酸 エチル エステル＝5：1→塩化メチレン：メタノール＝10：1）を用いて精製し、標題化合物（5.86g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.96 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.35–7.45 (3H, m), 7.56 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, s), 9.98 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 200 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例13] 2-[(E)-2-フェニルエテニル]-4-ビニルオキサゾール



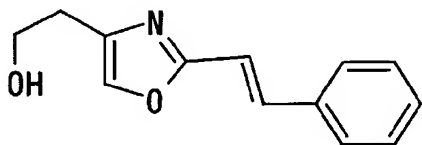
臭化（メチル）トリフェニルホスホニウム（8.16g）のテトラヒドロフラン（80ml）溶液に、0℃にてn-ブチルリチウム（1.54規定ヘキサン溶液、14.2ml）を滴下し室温で30分間攪拌した。反応混液を再び0℃に冷却し、参考例12で得た化合物（3.64g）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液を加え、室温に昇温した。2時間攪拌後、水（200ml）および酢酸 エチル エステル（100ml）を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル（50ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水（100ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1→3：1）を用いて精製し、標題化合物（2.84g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.33 (1H, dd,  $J=1.5, 10.7\text{ Hz}$ )

z), 5.98 (1H, dd,  $J=1.5, 17.6$  Hz), 6.56 (1H, dd,  $J=10.7, 17.6$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.31–7.42 (3H, m), 7.49–7.56 (4H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 198 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例14] 2-{2-[ (E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール-4-イル}-1-エタノール



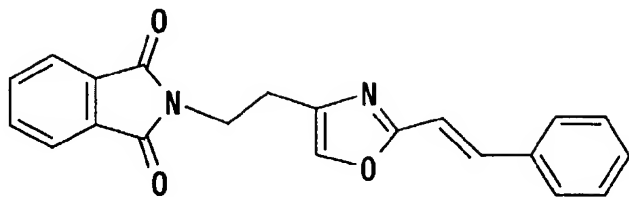
参考例13で得た化合物 (13.0 g) のテトラヒドロフラン (500 ml) 溶液に、0℃にて、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (0.5 規定テトラヒドロフラン溶液, 158 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混液に0℃にて、水 (10 ml)、3 規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml) および過酸化水素水 (80 ml) を順次滴下し、室温にて6時間攪拌した。反応混液に水 (600 ml) および酢酸 エチル エステル (200 ml) を加え分液後、水層を酢酸 エチル エステル (200 ml) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (200 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル=2:1→酢酸 エチル エステルのみ) を用いて精製し、標題化合物 (14.1 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.69 (1H, br. s), 2.80 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.90–3.97 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 7.30–7.42 (4H, m), 7.43–7.56 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例15] 2-(2-{2-[ (E)-2-フェニルエテニル] オキサゾール

ル-4-イル} エチル) - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン

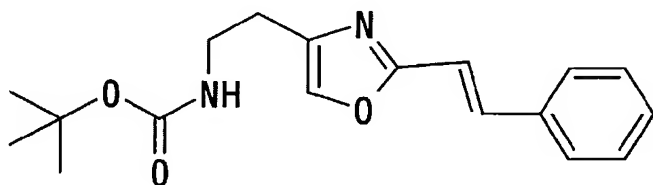


参考例14で得た化合物 (292 mg) のテトラヒドロフラン (15 ml) 溶液にフタルイミド (200 mg)、トリフェニルホスフィン (357 mg) およびアゾジカルボン酸ジエチル (0.214 ml) を室温にて加え、4時間攪拌した。反応混液の溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=3：1) を用いて精製し、標題化合物 (447 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.98 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.28-7.45 (5H, m), 7.48 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.71 (2H, dd,  $J=2.9, 5.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, dd,  $J=2.9, 5.4\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$  : 345 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例16] 2- {2- [ (E) - 2-フェニルエテニル] オキサゾール-4-イル} エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例15で得た化合物 (6.40 g) のエタノール (150 ml) 溶液にヒドラジン1水和物 (1.50 ml) を室温にて加え、1時間攪拌後、再びヒドラ

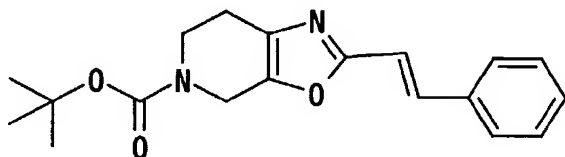


ジン1水和物（0.500ml）を室温にて加え、2時間攪拌した。反応混液に塩化メチレン（150ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150ml）および*tert*-ブチルジカルボナート（13.4g）を室温にて加えた。30分間攪拌後分液し、水層を塩化メチレン（50ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1→1：1）を用いて精製し、標題化合物（5.06g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 2.75 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, dt,  $J=5.9, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.92 (1H, br. s), 6.91 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.29–7.45 (4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 315 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 259 ( $\text{M}-\text{isobutene}+\text{H}^+$ ), 315 ( $\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+$ ).

[参考例17] 2-[(*E*)-2-フェニルエテニル]-6,7-ジヒドロオキサゾロ[5,4-*c*]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 *tert*-ブチル エステル



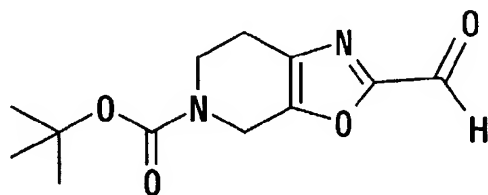
参考例16で得た化合物（190mg）のトルエン（15ml）溶液にパラホルムアルデヒド（54.5mg）および*p*-トルエンスルホン酸（7.2mg）を室温にて加えた。1時間加熱還流した後、放冷し、反応混液に酢酸 エチル エステル（15ml）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（15ml）を加え分液した。水層を酢酸 エチル エステル（10ml）で抽出した後、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1→2：1）を用いて精製し、標題化合物（153mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (9H, s), 2.67 (2H, br. s), 3.73 (2H, br. s), 4.55 (2H, s), 6.90 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.29–7.42 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 327 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 271 ( $\text{M}-\text{isobutene}+\text{H}^+$ ), 227 ( $\text{M}-\text{Boc}+\text{H}^+$ ).

〔参考例18〕 2-ホルミル-6,7-ジヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例17で得た化合物（803mg）のテトラヒドロフラン（16ml）溶液にアセトン（8.0ml）、水（4.0ml）、N-メチルモルホリン N-オキシド（577mg）および0.039モル四酸化オスミウム水溶液（3.20ml）を室温にて加え、終夜攪拌した。反応混液に酢酸 エチル エステル（50ml）および10%チオ硫酸ナトリウム水溶液（50ml）を加え分液後、水層を酢酸 エチル エステル（30ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さのテトラヒドロフラン（16ml）溶液にメタノール（8.0ml）、水（8.0ml）、およびメタ過ヨウ素酸ナトリウム（790mg）を室温にて加えた。3時間攪拌後、反応混液に酢酸 エチル エステル（30ml）および水（50ml）を加え分液し、水層を酢酸 エチル エステル（20ml）で抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1→2：1）を用いて精製し、標題化合物（234mg）を得た。このアルデヒドは不安定であったため、直ちに次反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.77 (2H, br. s), 3.77 (2H, br. s), 4.62 (2H, s), 9.70 (1H, s).

[参考例19] 6,7-ジヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2,5(4H)-ジカルボン酸 5-(tert-ブチル) 2-メチル エステル

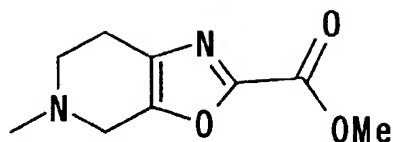


参考例18で得た化合物（225mg）のメタノール（9.0ml）溶液にシアン化ナトリウム（220mg）および二酸化マンガン（780mg）を室温にて加え、30分間攪拌後、酢酸 エチル エステルを用いてセライト濾過をした。濾液を水（50ml）および飽和食塩水（50ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：2→1：1）を用いて精製し、標題化合物（120mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 2.73 (2H, br. s), 3.74 (2H, br. s), 4.01 (3H, s), 4.59 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 283 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例20] 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 メチル エステル

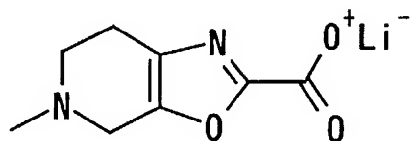


参考例 19 で得た化合物 (500 mg) の塩化メチレン (15 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (15 ml) を室温にて加え 10 分攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (20 ml)、トリエチルアミン (0.495 ml)、酢酸 (205 ml)、ホルマリン (0.230 ml) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (570 mg) を室温にて加えた。15 分間攪拌後、反応混液に塩化メチレン (20 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え分液後、水層を塩化メチレン (3×20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1→10：1) を用いて精製し、標題化合物 (257 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 2.72–2.78 (2H, m), 2.78–2.83 (2H, m), 3.61 (2H, t,  $J=1.7$  Hz), 4.00 (3H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 197 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ), 165 ( $\text{M}-\text{OCH}_3$ ) $^+$ .

[参考例 21] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロオキサゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩

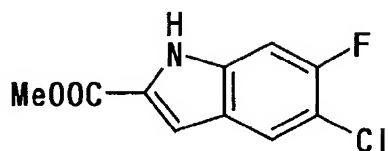


参考例 20 で得た化合物 (800 mg) のテトラヒドロフラン (24 ml) 溶液に水 (6.0 ml) および水酸化リチウム (99.7 mg) を室温にて加え 10 分間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、標題化合物 (825 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.47 (2H, t

,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ),  $2.64$  ( $2\text{H}$ , t,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ ),  $3.43$  ( $2\text{H}$ , s).

[参考例 22] 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチル エステル

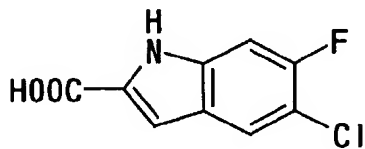


3-クロロ-4-フルオロ- $\alpha$ -アジドケイ皮酸 メチル エステル (特開平 7-149723号公報) ( $1.85 \text{ g}$ ) とキシレン ( $140 \text{ ml}$ ) の混合物を還流下で1時間加熱後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標題化合物 ( $491 \text{ mg}$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $3.95$  ( $3\text{H}$ , s),  $7.13-7.15$  ( $1\text{H}$ , m),  $7.20$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J = 9.3, 0.49 \text{ Hz}$ ),  $7.71$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ),  $8.93$  ( $1\text{H}$ , br. s).

MS (FAB)  $m/z$ :  $227$  ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 23] 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸



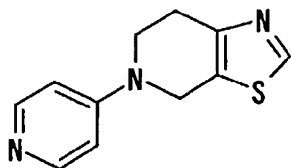
参考例 22 で得た化合物 ( $461 \text{ mg}$ ) をテトラヒドロフラン ( $15 \text{ ml}$ )、メタノール ( $10 \text{ ml}$ ) および水 ( $10 \text{ ml}$ ) の混合溶媒に溶解させ、室温で水酸化リチウム ( $283 \text{ mg}$ ) を加えて4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に1規定塩酸を加えて弱酸性にして得られた粉末を濾取、乾燥して、標題化合物 ( $422 \text{ mg}$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $7.08-7.10$  ( $1\text{H}$ , m),  $7.34$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ ),  $7.88$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ),  $12.0$

4 (1H, s), 13.16 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 213 ( $M^+$ ).

[参考例24] 5-(ピリジン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



1) 五硫化二燐 (500 g) を氷冷下でホルムアミド (3000 ml) に懸濁し、一晩攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し油状物質を得た。これをn-ブタノール (350 ml) に溶解し、文献記載の方法 (Tetrahedron, 1983年, 39巻, 3767頁) により合成した3-クロロ-4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸 エチル エステル (150 g) を加えた後、100℃で2.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン～酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:2) により精製し、6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル (79.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.96 (2H, br. s), 3.82 (2H, br. s), 4.19 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, br. s) 8.68 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 213 ( $M+H^+$ ).

2) 上記の生成物 (33.5 g) に3.5規定水酸化ナトリウム水溶液 (250 ml) を加え一晩加熱環流させた。反応液を室温まで冷却した後、氷冷下でジ-

*tert*-ブチルジカルボナート (103 g) を加え、室温で一晩攪拌させた。反応液に 3 規定塩酸を加え pH を 1 ~ 2 に調節した後、塩化メチレンを加え分液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 2) により精製し、6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5 (4H)-カルボン酸 *tert*-ブチル エステル (21.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.49 (9H, s), 2.94 (2H, br. s), 3.76 (2H, br. s), 4.68 (2H, s), 8.67 (1H, s).

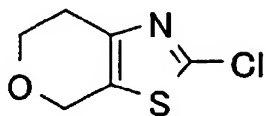
MS (FAB)  $m/z$  : 241 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

3) 上記の 2) で得た化合物 (5.00 g) の塩化メチレン (25 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (25 ml) を室温にて加えた。10 分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残さに 4-ブロモピリジン (5.20 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml)、およびトリエチルアミン (15.5 ml) を室温にて加え、150℃で2日間攪拌した後、室温まで放冷した。生じた無色沈殿を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、塩化メチレン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、水層を食塩で飽和させた。分液後、水層を塩化メチレン (5 × 30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1 → 8 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (2.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.07 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.81 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 6.74 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 218 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 25] 2-クロロ-6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール



1) テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (5.0 g) をシクロヘキサン (20 ml) に溶解し、ピロリジン (4.35 ml)、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (48 mg) を加えディーンスターク装置で水を除去しながら 70 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、上澄液を分取し、それを減圧下濃縮した。残さをメタノール (15 ml) に溶解し、水冷下に硫黄粉末 (1.60 g) を加え、さらに 15 分後にシアノアミド (2.10 g) のメタノール溶液 (10 ml) を 20 分間で滴下し 3 日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20 : 1 → 10 : 1 → 4 : 1) で分離し、6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-イルアミン (3.97 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.66–2.70 (2H, m), 3.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.63 (2H, s), 4.94 (2H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 157 (M+H)<sup>+</sup>.

2) 塩化銅 (II) (4.10 g) をアセトニトリル (50 ml) に溶解し、水冷下に亜硝酸 tert-ブチル (3.93 g) を一度に加えた。10 分間後、上記の反応で得られた化合物 (3.97 g) を約 1 時間で加え、室温で 1 時間攪拌した。ついで、反応液を 65 °C に加熱し 2 時間攪拌を続けた。反応液にシリカゲル (20 g) を加えた後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 3 : 1) に付し、標題化合

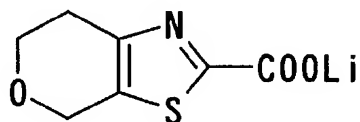


物 (1.78 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.85–2.89 (2H, m), 4.02 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 175 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例26] 6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例25で得た化合物 (1.78 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (300 mg)、酢酸ナトリウム (830 mg) を加え5気圧の水素気流下5日間攪拌した。触媒をろ去後溶媒を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル=2:1) に付し、6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール (1.14 g) を得た。

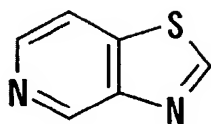
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.97–3.01 (2H, m), 4.04 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.87 (2H, s), 8.69 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 142 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 上記の生成物 (1.14 g) をジエチルエーテル (30 ml) に溶解して-78℃に冷却後、1.6規定ブチルリチウム (6.6 ml) を加え攪拌した。20分後、炭酸ガスを15分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮して標題化合物 (1.65 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.83 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.92 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.73 (2H, s).

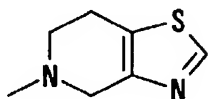
[参考例27] チアゾロ[4,5-c]ピリジン



3-(tert-butoxycarbonylamino)-4-mercaptopyridine (特開平4-321691号公報) (9.20 g) を酸 (60 ml) に溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに5規定水酸化カリウム水溶液 (100 ml) とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さにジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り、標題化合物 (3.97 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 9.07 (1H, s), 9.46 (1H, s).

[参考例28] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン

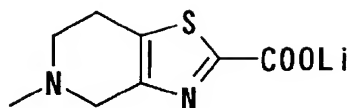


参考例4と同様な方法で、参考例27で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 2.92-3.00 (2H, m), 3.69 (2H, t,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 155 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

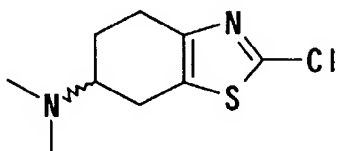
[参考例29] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 と同様な方法で、参考例 28 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, br. s), 2.80 (2H, br. s), 3.44 (2H, br. s).

[参考例 30] 2-クロロ-N, N-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-6-アミン

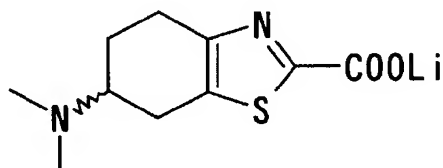


2-クロロ-4, 7-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6 (5H)-オン (Helv. Chim. Acta., 1994年, 77巻, 1256頁) (2.0 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (8.2 g), 水素化シアノホウ素ナトリウム (4.0 g) を加え 20 時間加熱還流した。反応液に塩酸を加え過剰の水素化シアノホウ素ナトリウムを分解してから溶媒を減圧下留去し、1 規定水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。この油状物をメタノール (50 ml) に溶解し、ホルムアルデヒド水溶液 (4.29 g)、水素化シアノホウ素ナトリウム (3.49 g) を加え室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンを加え飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=10:1) で精製し、標題化合物 (740 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71–1.78 (1H, m), 2.10–2.19 (1H, m), 2.35 (6H, s), 2.66–2.94 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 217 (M+H)<sup>+</sup>.

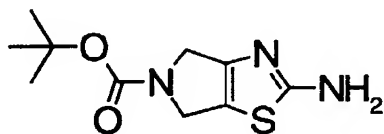
[参考例 31] 6-(ジメチルアミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 30 で得た化合物 (750 mg) をジエチルエーテル (15 ml) に溶解し、-78℃に冷却後 1.5 規定 *tert*-ブチルリチウム (3.5 ml) を加え 20 分間攪拌後、炭酸ガスを約 15 分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.75-1.78 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.50 (6H, s), 2.64-2.88 (5H, m).

[参考例 32] 2-アミノ-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-5-カルボン酸 *tert*-ブチル エステル

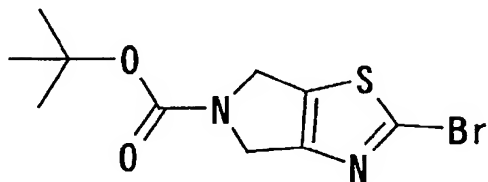


1-*tert*-ブトキシカルボニル-3-ピロリドン (1.58 g) をシクロヘキサン (10 ml) に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (8.12 mg)、ピロリジン (607 mg) を加え、ディーンスターク装置により脱水しながら 1.5 時間加熱還流した。上澄液を分取し、減圧下に濃縮した後、残さをメタノール (5 ml) に溶解し硫黄粉末 (274 mg) を加え、氷冷下 15 分間攪拌した。反応液にシアンアミド (377 mg) のメタノール溶液 (2 ml) をゆ

っくり滴下し室温で終夜攪拌した。さらに、2時間加熱還流し、反応液を濃縮した後、塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝1：39）で精製し、標題化合物（248mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (9H, s), 4.34–4.37 (1H, m), 4.40–4.45 (1H, m), 4.49–4.55 (2H, m), 4.99 (2H, m).

〔参考例33〕 2-ブromo-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル

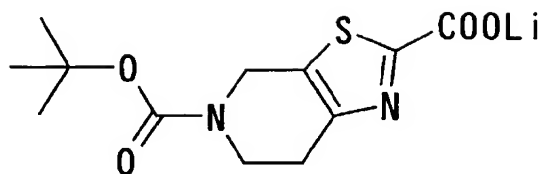


臭化第二銅（445mg）をN,N-ジメチルホルムアミドに懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル（256mg）を室温で滴下した。氷冷下で、参考例32で得た化合物（400mg）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（1ml）を加えた後、反応液を60℃で1.5時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルおよび飽和食塩水を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：4）にて精製し、標題化合物（174mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.51 (9H, s), 4.52–4.55 (1H, m), 4.57–4.67 (3H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 305 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

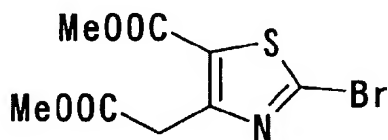
〔参考例34〕 5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 10 と同様の方法で、参考例 7 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 2.69–2.77 (2H, m), 3.60–3.68 (2H, m), 4.51–4.58 (2H, m).

[参考例 35] 2-ブロモ-4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)チアゾール-5-カルボン酸 メチル エステル

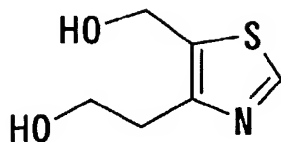


亜硝酸 tert-ブチル (15.5 g) のアセトニトリル (500 ml) 溶液に、氷冷下、臭化第二銅 (26.8 g) を一度に加えた。この反応液に、2-アミノ-5-メトキシカルボニル-4-チアゾール酢酸 メチル エステル (薬学雑誌、1966年、86巻、300頁) (23.0 g) のアセトニトリル溶液 (500 ml) を45分間で滴下し、氷冷下で1時間、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに10%塩酸およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:4) により精製し、標題化合物 (25.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.73 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.21 (2H, s).

[参考例 36] 2-[5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-4-イル]-1-

エタノール

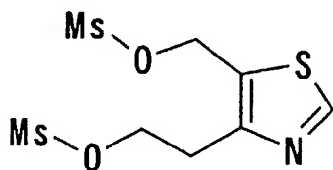


氷冷下、水素化リチウムアルミニウム（9.03 g）のテトラヒドロフラン（500 ml）懸濁液に参考例35で得た化合物（23.4 g）のテトラヒドロフラン（500 ml）溶液を1時間かけて滴下した。さらに氷冷下で1時間攪拌した後、水（9 ml）、35%水酸化ナトリウム水溶液（9 ml）、水（27 ml）を順次加えて室温で1時間攪拌した。反応液に無水硫酸マグネシウムを加えて攪拌後、不溶物をセライトろ過で除去し、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=7：93）で精製し、標題化合物（8.64 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.01 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.30 (1H, br. s), 3.57 (1H, br. s), 3.90 (2H, br. s), 4.75 (2H, br. s), 8.66 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 160 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例37] メタンスルホン酸 2-（5- { [（メチルスルホニル）オキシ] メチル} チアゾール-4-イル）エチル エステル

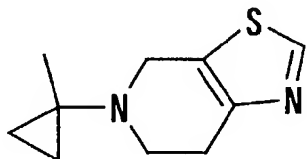


参考例36で得た化合物（8.64 g）およびトリエチルアミン（45.4 ml）を塩化メチレン（500 ml）に溶解した溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ で塩化メタンスルホニル（12.6 ml）の塩化メチレン溶液を20分間かけて滴下した。 $-7$

8℃で15分間、0℃で1時間攪拌した後、水を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物（13.4g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.28 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.61 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.44 (2H, s), 8.84 (1H, s).

[参考例38] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン



参考例37で得た化合物（4.46g）を含む塩化メチレン（20ml）に、氷冷下、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩（J. Org. Chem., 1989年, 54巻, 1815頁）（1.89g）を加えて室温で終夜攪拌した。さらに、1-メチルシクロプロピルアミン 塩酸塩（1.89g）を追加して、室温で20時間、さらに加熱還流して5時間攪拌した。反応液に塩化メチレンおよび水を加えて、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1：49）で精製し、標題化合物（944mg）を得た。

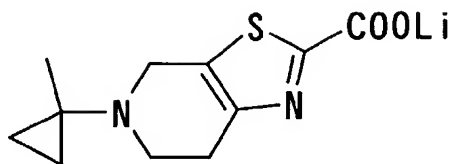
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.40-0.50 (2H, m), 0.68-0.73 (2H, m), 1.16 (3H, s), 2.88-2.94 (2H, m), 3.03 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.89 (2H, br. s), 8.60 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 195 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例39] 5-(1-メチルシクロプロピル)-4,5,6,7-テトラヒ



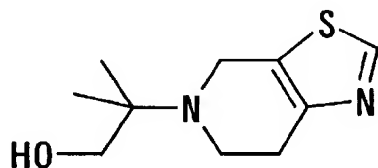
ドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 と同様の方法で、参考例 38 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.39 (2H, br. s), 0.56 (2H, br. s), 1.10 (3H, br. s), 2.66 (2H, br. s), 2.89 (2H, br. s), 3.75 (2H, br. s).

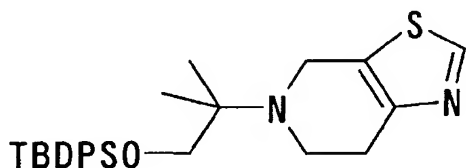
[参考例 40] 2-[6,7-ジヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-5 (4H)-イル]-2-メチル-1-プロパノール



参考例 38 と同様の方法により、参考例 37 で得た化合物および 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (6H, s), 2.91 (4H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 8.63 (1H, s).

[参考例 41] 5-(2-{[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン

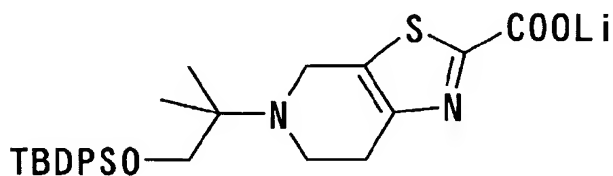


参考例 40 で得た化合物 (1.24 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、室温で *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (1.93 g) およびイミダゾール (994 mg) を加えて終夜攪拌した。反応液に水およびジエチルエーテルを加えて、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 1:2) で精製し、標題化合物 (2.46 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.15 (6H, s), 2.83–2.90 (2H, m), 2.93–3.00 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.35–7.48 (6H, m), 7.63–7.70 (4H, m), 8.58 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 451 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

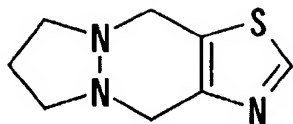
[参考例 42] 5-(2-{[*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 と同様の方法で、参考例 41 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.01 (9H, s), 1.11 (6H, s), 2.55–2.65 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.80 (2H, br. s), 7.40–7.52 (6H, m), 7.60–7.65 (4H, m).

[参考例 43] 4,7,8,10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1,2-a]チアゾロ[4,5-d]ピリダジン



1) 室温で4, 5-ジメチルチアゾール (5. 00 g)、N-ブロモコハク酸イミド (15. 7 g) および $\alpha$ ,  $\alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル (362 mg) を二塩化エチレン (500 ml) に溶解させ、1時間加熱還流した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: ジエチルエーテル=1: 4) で精製し、4, 5-ビス (ブロモメチル) チアゾール (5. 24 g) を得た。

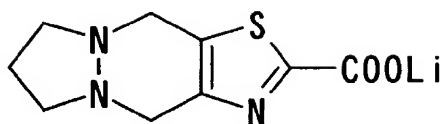
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 64 (2H, s), 4. 74 (2H, s), 8. 75 (1H, s).

2) 氷冷下、4, 5-ビス (ブロモメチル) チアゾール (1. 37 g) および1, 2-トリメチレンヒドラジン 塩酸塩 (WO9532965) (732 mg) をエタノール (15 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (2. 82 ml) を5分間で滴下した。室温で2時間攪拌した後、溶媒を留去し、残さに塩化メチレン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=3: 47) で精製し、標題化合物 (358 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 10–2. 25 (2H, m), 3. 01 (4H, br. s), 3. 95 (2H, s), 3. 99 (2H, br. s), 8. 64 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 182 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

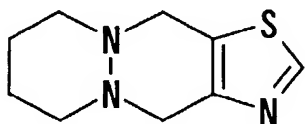
[参考例44] 4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 2-a] チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 と同様の方法で、参考例 4 3 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.90–2.10 (2H, m), 2.60–3.10 (4H, br. s), 3.65–4.00 (4H, m).

[参考例 4 5] 4, 6, 7, 8, 9, 11-ヘキサヒドロピリダジノ [1, 2-a] チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン

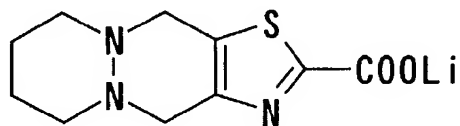


参考例 4 3 と同様の方法で、参考例 4 3 の 1) で得た 4, 5-ビス (プロモメチル) チアゾール (2.20 g) および 1, 2-テトラメチレンヒドラジン 塩酸塩 (US 5 7 2 6 1 2 6) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77 (4H, br. s), 2.20–3.50 (4H, br), 3.92 (4H, br. s), 8.65 (1H, s).

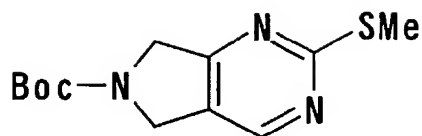
MS (FAB)  $m/z$ : 196 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 4 6] 4, 6, 7, 8, 9, 11-ヘキサヒドロピリダジノ [1, 2-a] チアゾロ [4, 5-d] ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 と同様の方法で、参考例 4 5 で得た化合物から標題化合物を得た。

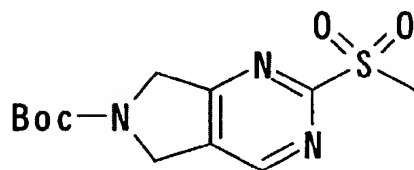
[参考例 4 7] 2-(メチルスルファニル)-5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



1-(tert-butoxycarbonyl)-3-pyrrolidone (4.57 g) を室温にてN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (30 ml) を加え、140℃で1時間加熱した。反応液を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加えて析出した黄色粉末をろ取し、これをエタノール (100 ml) に溶解させ、溶液に室温にてメチルイソチオ尿素 硫酸塩 (9.24 g) およびナトリウムエトキシド (4.52 g) を加え、24時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水およびジエチルエーテルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=1：99) で精製し、標題化合物 (1.10 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 2.57 (3H, m), 4.15–4.45 (4H, m), 8.39 (1/2H, s), 8.43 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 268 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例48] 2-(メチルスルホニル)-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



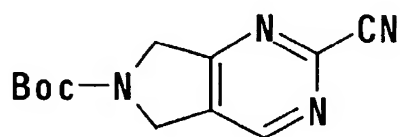
参考例47で得た化合物 (1.08 g) の塩化メチレン溶液 (20 ml) に、氷冷下m-クロロ過安息香酸 (1.99 g) を加え5時間攪拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え、分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留

去し、残さにヘキサンを加えて、析出した粉末をろ取、標題化合物（1.09 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 3.36 (3H, m), 4.77–4.90 (4H, m), 8.77 (1/2H, s), 8.81 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 300 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例49] 2-シアノ-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル

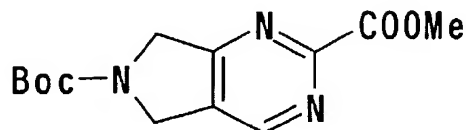


参考例48で得た化合物（1.05 g）の塩化メチレン（30 ml）溶液に、室温にてシアン化テトラブチルアンモニウム（1.04 g）を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウムを加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：アセトン＝20：1）で精製し、標題化合物（776 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 4.70–4.85 (4H, m), 8.68–8.77 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 247 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例50] 5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-2,6-ジカルボン酸 6-(tert-ブチル) 2-メチル エステル



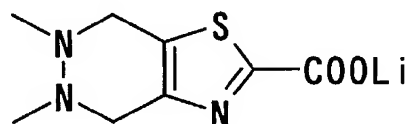
参考例49で得た化合物（776 mg）のメタノール（10 ml）溶液に、室

温にて、濃塩酸（5 ml）を加え、100℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをメタノール（10 ml）に溶解し、室温にてトリエチルアミン（2.20 ml）およびジ-tert-ブチルジカーボナート（1.37 g）を加え1時間攪拌した。減圧下濃縮し、塩化メチレンおよび飽和食塩水を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=3：97）で精製し、標題化合物（317 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 4.09 (3H, s), 4.75–4.85 (4H, m), 8.81 (1/2H, s), 8.85 (1/2H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 280 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例51] 5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボン酸 リチウム塩



1) 参考例43の1) で得た4,5-ビス(プロモメチル)チアゾール(600 mg)をエタノール(20 ml)に溶解し、氷冷下に1,2-ジメチルヒドラジン塩酸塩(294 mg)を加えた後、トリエチルアミン(1.23 ml)を一度に加えて室温で30分間、50℃で30分間攪拌した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1：19）で精製し、5,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリダジン(90 mg)を得た。

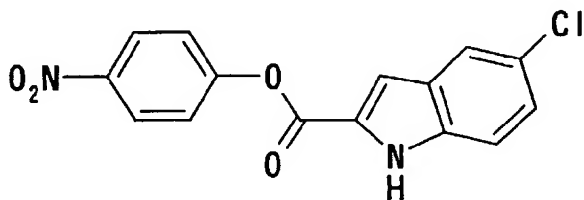
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.06 (2H, br. s), 8.68 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 170 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 参考例 5 と同様の方法で、5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリダジンから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.66 (2H, br. s), 3.88 (2H, br. s).

[参考例 5 2] 5-クロロインドール-2-カルボン酸 4-ニトロフェニルエステル



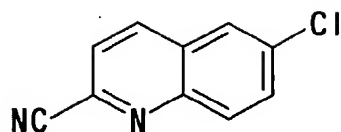
5-クロロインドール-2-カルボン酸 (20 g) を塩化メチレン (1500 ml) に懸濁し、N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) を加えた後、塩化チオニル (11 ml) を室温で滴下した。反応液を一晩加熱還流した後、減圧下濃縮した。残さを塩化メチレン (1000 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84.7 ml) を氷冷下で加えた後、p-ニトロフェノール (14.2 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸 エチル エステルと0.2規定塩酸を加え、分液操作をおこなった。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を減圧下留去し標題化合物 (29.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35 (1H, dd,  $J=9.0, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.39–7.42 (2H, m), 7.45 (2H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 8.35 (2H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, br. s).

MS (FD)  $m/z$ : 316 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 5 3] 6-クロロ-2-キノリンカルボニトリル



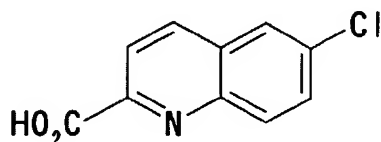


6-クロロキノリン (2.50 g) を塩化メチレン (25 ml) に溶解し、氷冷下 6-クロロ過安息香酸 (3.71 g) を加えて室温で 1 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さを塩化メチレン (40 ml) に溶解し、シアン化トリメチルシリル (2.0 ml)、塩化 N, N-ジメチルカルバモイル (1.50 ml) を加えて 9 時間加熱還流した。さらにシアン化トリメチルシリル (1.0 ml)、塩化 N, N-ジメチルカルバモイル (0.80 ml) を加えて 16 時間加熱還流後、塩化メチレンで希釈して 10% 炭酸カリウム水溶液 (40 ml) を加えて 30 分間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残さに塩化メチレンを加え、析出した結晶をろ取し、標題化合物 (1.77 g) を得た。さらに母液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製して、標題化合物 (0.80 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.94 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.63 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 189 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 54] 6-クロロ-2-キノリンカルボン酸



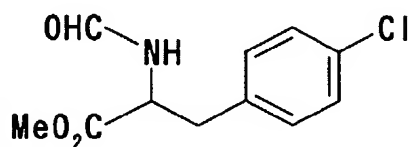
参考例 53 で得た化合物 (1.73 g) を濃塩酸 (40 ml) に溶解し、19

時間加熱還流した。室温まで下げ、析出物をろ取した後、水洗し、標題化合物（1.81g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.87 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.10–8.20 (2H, m), 8.24 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 208 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[参考例55] 3-(4-クロロフェニル)-2-(ホルミルアミノ)プロピオン酸 メチル エステル

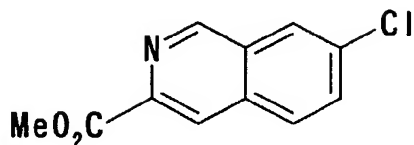


(±)-(4-クロロフェニル)アラニン メチル エステル 塩酸塩 (2.00g) を塩化メチレン (20ml) に懸濁し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.60g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (1.23g)、N-メチルモルホリン (1.90ml)、ぎ酸 (0.30ml) を加えて15分間攪拌した。さらにぎ酸 (0.30ml) を加えて15分間攪拌する操作を3回繰り返した後、塩化メチレンで反応液を希釈した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=40:1) で精製し、標題化合物 (1.21g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.10 (1H, dd,  $J=13.9, 5.6$  Hz), 3.18 (1H, dd,  $J=13.9, 5.9$  Hz), 3.75 (3H, s), 4.95 (1H, m), 6.07 (1H, br), 7.05 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.18 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 242 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

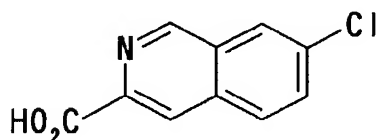
[参考例 5 6] 7-クロロ-3-イソキノリンカルボン酸 メチル エステル



参考例 5 5 で得た化合物 (1.45 g) を塩化メチレン (40 ml) に溶解し、オキサリルクロリド (0.57 ml) を滴下した。室温にて 30 分間攪拌後、外温約 -10℃ にて第二塩化鉄 (1.17 g) を加えて室温にて 4 日間攪拌した。1 規定塩酸を加え、塩化メチレンで希釈して有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをメタノール (38 ml) に溶解し、濃硫酸 (2 ml) を加えて 20 時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1 → 酢酸 エチル エステル) で精製し、標題化合物 (0.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.07 (3H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 9.28 (1H, s).

[参考例 5 7] 7-クロロ-3-イソキノリンカルボン酸 塩酸塩



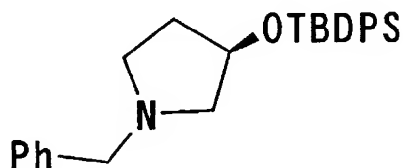
参考例 5 6 で得た化合物 (0.23 g) を濃塩酸 (10 ml) に溶解して 18 時間加熱還流した。反応液の温度を室温まで下げ、析出物を濾取後、水洗し、標題化合物 (0.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.96 (1H, m), 8.29 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, s), 8.72 (1H, s), 9.45

(1H, d, J = 6.6 Hz).

MS (FAB) m/z : 208 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例58] (3R) - 1 - ベンジル - 3 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} ピロリジン

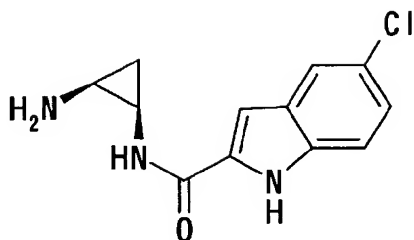


(3R) - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピロリジン (500 μl) およびイミダゾール (466 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、氷冷下 tert - ブチルジフェニルシリルクロリド (1.57 ml) を加えて、室温で9日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび水を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル エステル = 3 : 1) に付し、標題化合物 (1.27 g) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05 (9H, s), 1.70 - 1.85 (1H, m), 1.90 - 2.00 (1H, m), 2.45 - 2.65 (3H, m), 2.70 - 2.80 (1H, m), 3.50 - 3.70 (2H, m), 4.35 - 4.45 (1H, m), 7.20 - 7.45 (11H, m), 7.60 - 7.70 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 416 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例59] N - [ (1R\*, 2S\*) - 2 - アミノシクロプロピル ] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミド

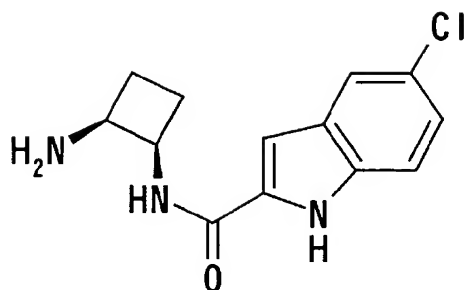


c i s - 1, 2 - シクロプロパンジアミン 塩酸塩 (J. Med. Chem., 1998年, 41巻, 4723-4732頁) (405mg) および5-クロロインドール-2-カルボン酸 (546mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (377mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (642mg)、およびジイソプロピルエチルアミン (1.95ml) を室温にて加え、50時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮後、塩化メチレン (50ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200ml) を加え、析出した無色固体を濾別した。濾液を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを得た。得られた残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール= 100: 7 → 10: 1) で精製し、標題化合物 (110mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.44 (1H, dd,  $J=10.7, 4.4\text{Hz}$ ), 1.11 (1H, dd,  $J=14.0, 7.4\text{Hz}$ ), 2.63-2.70 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.97 (1H, br. s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.9, 1.8\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 9.32 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 250 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例60] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロブチル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド

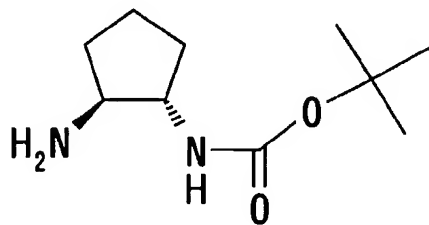


参考例 59 と同様の方法で、cis-1, 2-シクロブタンジアミン 塩酸塩 (J, Am. Chem. Soc., 1942 年, 64 巻, 2696-2700 頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55-2.20 (4H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 264 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 61] (1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロペンチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



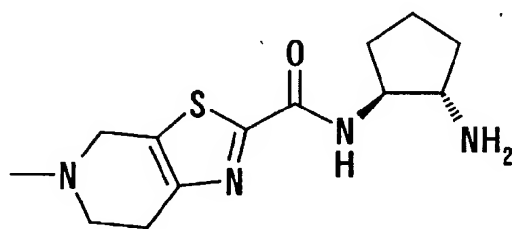
(±)-trans-1, 2-シクロペンタンジアミン (WO98/30574) (692mg) を塩化メチレン (10ml) に溶解し、0℃で、トリエチルアミン (1.1ml)、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (493mg) を加え、0℃で1時間攪拌した。その後、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (493mg) を追加し、室温で7時間攪拌した。反応液に水を加え分

液し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝9：1）で精製し、標題化合物（395mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25–1.40 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.59–1.77 (2H, m), 1.92–2.08 (1H, m), 2.10–2.17 (1H, m), 2.98 (1H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.48–3.53 (1H, m), 4.49 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 201 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例62] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロペンチル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



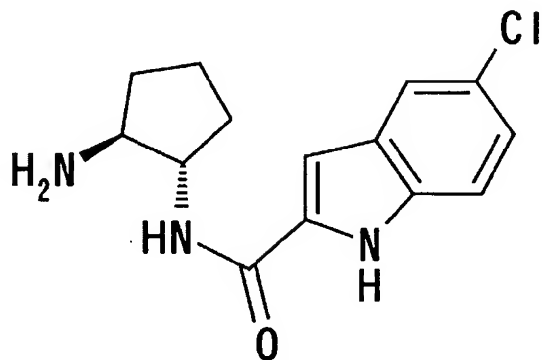
参考例61で得た化合物（175mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（3ml）に溶解し、5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩（純度90%, 258mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（252mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（60mg）を加え室温で2日間攪拌した。溶媒をポンプで減圧下留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝47：3）で精製した。得られた淡黄色油状物を塩酸エタノール（5ml）に溶解し、室温で1時間攪拌した後、酢酸 エチル エステルを加え、溶媒を減圧下濃縮した。残さに酢酸 エ

チル エステルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物 (120 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.63–1.73 (4H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.09–3.14 (1H, m), 3.25–3.70 (4H, m), 4.27–4.32 (1H, m), 4.42–4.46 (1H, m), 4.68–4.71 (1H, m), 8.20–8.23 (3H, m), 9.09 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.82–12.01 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 281 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例63] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロペンチル]-5-クロロ-1H-インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例61で得た化合物 (1.40 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (1.64 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.68 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (473 mg) を加え、室温で23時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、沈殿物をろ取した。沈殿物を酢酸 エチル エステル、塩化メチレン、メタノールで洗浄した。一方、ろ液を分液して有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19

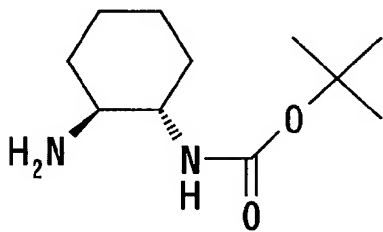


: 1) で精製し淡黄色の固体を得た。この淡黄色の固体とろ取により得た沈殿をあわせて塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、沈殿をろ取した。ろ液の有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液にろ取した沈殿を加え、さらに4規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加えて溶媒を減圧下に留去した。残さに塩化メチレン (10 ml) と4規定塩酸ジオキサン溶液 (10 ml) を加えて再び溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸 エチル エステルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (1.83 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.75 (4H, m), 2.05–2.10 (2H, m), 3.49 (1H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.27 (4H, quintet,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.24 (3H, br. s), 8.85 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.91 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 278 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例64] (1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例61と同様な方法で、(±)-trans-1,2-シクロヘキサンジアミンから標題化合物を得た。

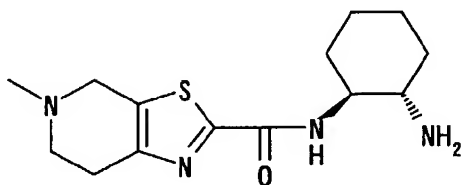
m. p. 79–81°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05–1.34 (4H, m), 1.45 (9

H, s), 1.68–1.75 (2H, m), 1.92–2.02 (2H, m), 2.32 (1H, dt,  $J=10.3, 3.9$  Hz), 3.08–3.20 (1H, m), 4.50 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例65] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩 (および塩酸塩)



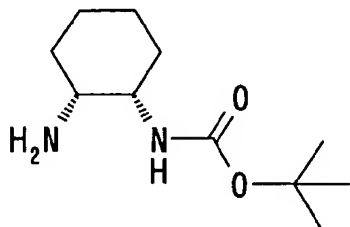
参考例62と同様な方法で、参考例64で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.10–1.80 (7H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.00–3.20 (3H, m), 3.63 (2H, br. s), 3.72–3.88 (1H, m), 4.61 (2H, br. s), 7.98 (3H, s), 8.89 (1H, d,  $J=9.2$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 295 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

同様にして、塩酸塩を得た。

[参考例66] (1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



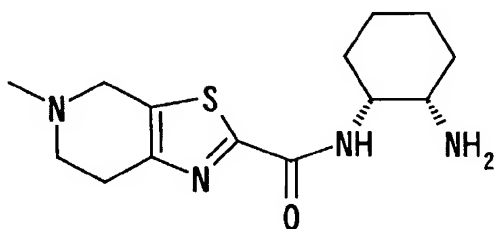
参考例61と同様な方法で、cis-1, 2-シクロヘキサンジアミンから標

題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–1.70 (17H, m), 2.98–3.05 (1H, m), 3.60 (1H, br. s), 4.98 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例67] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (およびトリフルオロ酢酸塩)



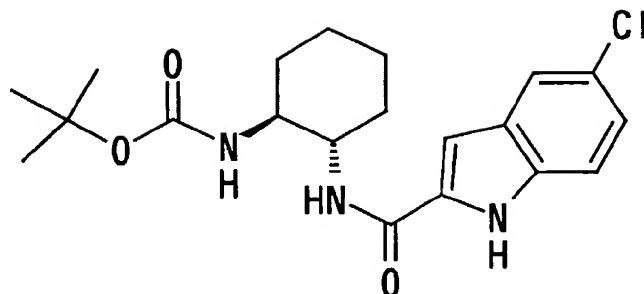
参考例62と同様の方法で、参考例66で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.90 (8H, m), 2.92 (3H, s), 3.05–3.79 (5H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.34–4.79 (2H, m), 8.01–8.34 (3H, m), 8.30–8.49 (1H, m), 11.90–12.30 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 295 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

同様にして、トリフルオロ酢酸塩を得た。

[参考例68] (1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

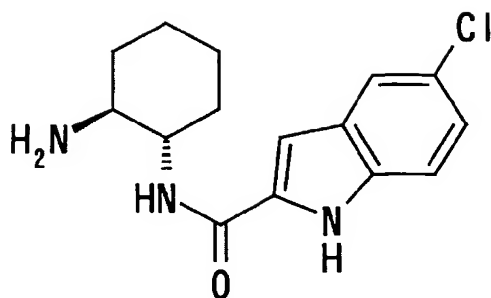


参考例 64 で得た化合物 (3.00 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (2.88 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (2.08 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (2.95 g) を室温にて加えた。3 日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 ml)、および水 (150 ml) を加え、生じた無色沈殿を濾取後、乾燥し、標題化合物 (5.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10–1.45 (4H, m), 1.21 (9H, s), 1.68 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 1.86 (2H, t,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 3.22–3.42 (1H, m), 3.69 (1H, br. s), 6.66 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.73 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 69] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

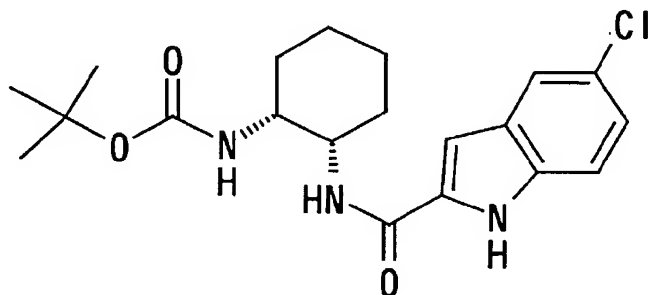


参考例 68 で得た化合物 (5.18 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に塩酸エタノール溶液 (100 ml) を室温にて加えた。2 日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、得られた残渣にジエチルエーテル (300 ml) を加え、生じた無色沈殿を濾取後、乾燥し、標題化合物 (4.30 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.36 (2H, m), 1.36–1.50 (2H, m), 1.60 (2H, br. s), 1.90 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2.07 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 3.06 (1H, br. s), 3.83–3.96 (1H, m), 7.15–7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 8.00 (3H, br. s), 8.60 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.86 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 292 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 70] (1R\*, 2S\*)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

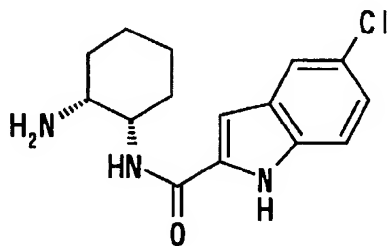


参考例 68 と同様の方法で、参考例 66 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20–1.45 (11H, m), 1.45–1.70 (4H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 3.76 (1H, br. s), 4.08 (1H, br. s), 6.64 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例71] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

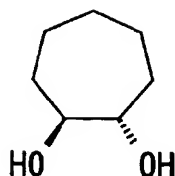


参考例69と同様の方法で、参考例70で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.30–1.50 (2H, m), 1.55–1.95 (6H, m), 3.41 (1H, br. s), 4.32 (1H, br. s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.45 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60–7.90 (4H, m), 8.17 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 11.91 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 292 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例72] (1R\*, 2R\*)-1, 2-シクロヘプタンジオール

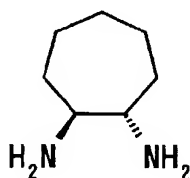


シクロヘプテン (3.85 g) を 30% 過酸化水素水 (45 ml) と 88% ぎ酸 (180 ml) に少量ずつ加え、40–50℃で1時間攪拌後、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに35%水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした。これを40–50℃で10分間攪拌した後、酢酸 エチル エステルを加えて分液し、水層から酢酸 エチル エステルで抽出操作を4回行った。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (4.56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44–1.56 (6H, m), 1.63–1.70 (2H, m), 1.83–1.91 (2H, m), 2.91 (2H, br. s), 3.40–3.44 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 131 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例73] (1R\*, 2R\*)-1, 2-シクロヘプタンジアミン 塩酸塩



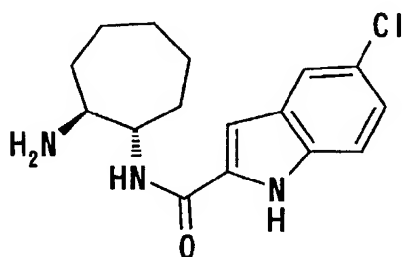
参考例72で得た化合物 (4.56 g) を塩化メチレン (35 ml) に溶解し、トリエチルアミン (29 ml) を加え−78℃に冷却した。ここにメタンホルミルクロリド (8.13 ml) を滴下した。塩化メチレン (10 ml) を追加し、同温で20分間攪拌した後、0℃で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミ

ド（90 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（13.65 g）を加え、65℃で18時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル、水を加えて分液し、ジエチルエーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、油状物を得た。

これをエタノール（70 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（50%水分含有、4 g）を加え、水素（3.5気圧）雰囲気下で4日間攪拌した。10%パラジウム炭素をろ過し、濾液に1規定塩酸エタノール溶液（70 ml）を加え、溶媒を減圧下留去した。これをメタノールに溶解し、酢酸エチルエステルを加え、再び溶媒を減圧下留去した。生じた沈殿を濾取し、標題化合物（3.57 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 1.44 (4H, br. s), 1.73–1.81 (6H, m), 3.43 (2H, br. s), 8.63 (6H, br. s).  
 MS (ESI)  $m/z$ : 129 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例74] N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノシクロヘプチル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



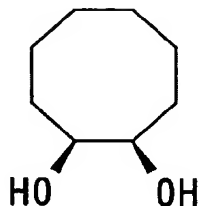
参考例59と同様な方法で、参考例73で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.49–1.52 (4H, m), 1.72–1.91 (6H, m), 4.04–4.10 (1H, m), 7.17–7.23 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, br. s), 8.75 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.89 (1H, br. s).



MS (ESI)  $m/z$  : 306 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例75] (1R\*, 2S\*)-1, 2-シクロオクタジオール

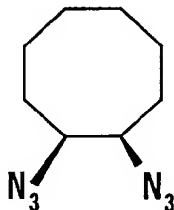


シクロオクテン (4.41 g) をアセトニトリル (45 ml) と水 (15 ml) に溶解し、N-メチルモルホリン N-オキシド (5.15 g)、マイクロカプセル化四酸化オスミウム (1 g, 10% 四酸化オスミウム含有) を加え、40-50℃で21時間攪拌した。不溶のマイクロカプセル化オスミウムを濾去し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を減圧下濃縮後、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=1：1) で精製し、標題化合物 (4.97 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.48-1.58 (6H, m), 1.64-1.75 (4H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.28 (2H, d, J=2.9 Hz), 3.90 (2H, d, J=8.3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$  : 145 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例76] (1R\*, 2S\*)-1, 2-ジアジドシクロオクタン

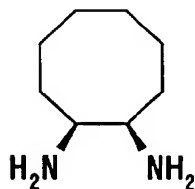


cis-1, 2-シクロオクタジオール (4.82 g) を塩化メチレン (60 ml) に溶解し、トリエチルアミン (27.7 ml) を加え、容器内をアルゴン置換した後、-78℃に冷却し、塩化メタンスルホニル (7.7 ml, 100 mmol) を滴下した。同温で延べ1時間攪拌した後、0℃で1時間攪拌後、反

応液に水を加え分液し、有機層を水、0.5規定塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド(80 ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(13.0 g)を加え、65℃で19時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル、水を加えて分液し、ジエチルエーテル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸 エチル エステル=6：1)で精製し、標題化合物(4.85 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49–1.64 (6H, m), 1.67–1.78 (2H, m), 1.81–1.97 (4H, m), 3.74–3.76 (2H, m).

[参考例77] (1R\*, 2S\*)-1,2-シクロオクタンジアミン 塩酸塩



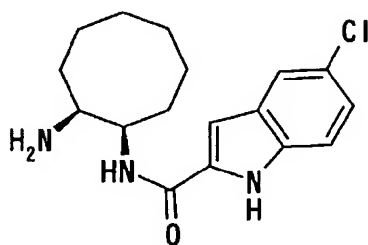
参考例76で得た化合物(4.85 g)をエタノール(55 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%水分含有、3.0 g)を加え、水素(4.5気圧)雰囲気下で21時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液に1規定塩酸エタノール溶液(50 ml)を加え、溶媒を減圧下留去した。残さに酢酸 エチル エステルを加え、生じた沈殿を濾取し、標題化合物(4.14 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 1.51 (6H, br. s), 1.69 (2H, br. s), 1.79–1.99 (4H, m), 3.68–3.70 (2H, m), 8.66 (6H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 143 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例78] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノシクロオクチル]-5-ク

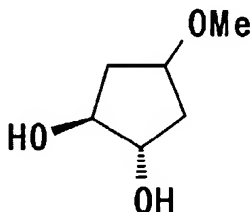
ロロインドールー 2 -カルボキサミド



参考例 59 と同様な方法で、参考例 77 で得た化合物から標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  : 320 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 79] (1R\*, 2R\*) - 4-メトキシ-1, 2-シクロペンタンジオール (4位の立体異性体の混合物)



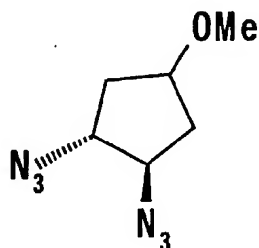
3-シクロペンテン-1-オール (1.68 g) およびヨウ化メチル (1.25 ml) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解した溶液に 60% 水素化ナトリウム (800 mg) を氷冷下で少しずつ加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を氷冷下減圧下留去して、粗製の 4-メトキシ-1-シクロペンテンを得た。

得られた 4-メトキシ-1-シクロペンテンに室温で 88% ギ酸 (90 ml) および 30% 過酸化水素 (3.17 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残さに 35% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液をアルカリ性にし、50℃で10分間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) で精製

し、標題化合物（1. 21 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 65–1. 85 (2H, m), 2. 15–2. 30 (2H, m), 3. 28 (3H, s), 3. 90–4. 00 (2H, m), 4. 26 (1H, br. s).

〔参考例80〕 (1R\*, 2R\*)-1, 2-ジアジド-4-メトキシシクロペンタン (4位の立体異性体の混合物)

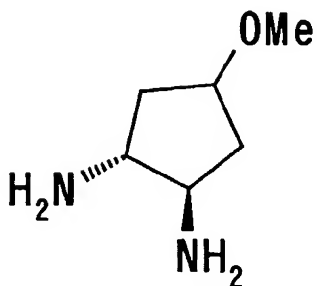


参考例79で得た化合物（1. 21 g）およびトリエチルアミン（7. 66 ml）を塩化メチレン（20 ml）に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ で塩化メタンスルホン（2. 13 ml）を20分間かけて滴下した。滴下終了後、 $0^\circ\text{C}$ まで昇温して80分間攪拌し粗製の (1R\*, 2R\*)-1, 2-ビス（メタンスルホンオキシ）-4-メトキシシクロペンタンを得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド（20 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（3. 57 g）を加えて $65^\circ\text{C}$ で22時間加熱攪拌した。さらにアジ化ナトリウム（3. 57 g）を加えて $70^\circ\text{C}$ で2日間攪拌した。反応液を放冷し、水およびジエチルエーテルで分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル=2：1）で精製し、標題化合物（584 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 65–1. 80 (2H, m), 2. 05–2. 18 (1H, m), 2. 25–2. 40 (1H, m), 3. 21 (3H, s), 3. 55–3. 65 (1H, m), 3. 75–3. 90 (2H, m).

〔参考例81〕 (1R\*, 2R\*)-4-メトキシ-1, 2-シクロペンタンジア

ミン 塩酸塩（４位の立体異性体の混合物）

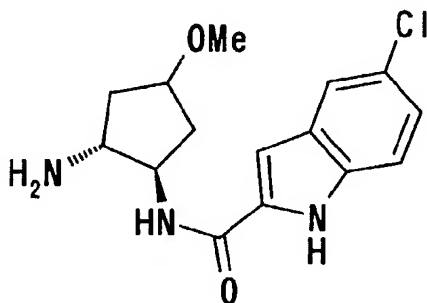


参考例 80 で得た化合物（584mg）をエタノールに溶解し、10%パラジウム炭素（321mg）を加えて常温常圧で2日間水素添加した。触媒をろ去した後、濃縮し、残さに1規定塩酸エタノール溶液および酢酸 エチル エステルを加えて濃縮して標題化合物（488mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72–1.83 (1H, m), 1.91–2.03 (1H, m), 2.07–2.18 (1H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.55–3.75 (2H, br), 3.85–3.95 (1H, m), 8.60–8.90 (6H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 261 ( $2\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

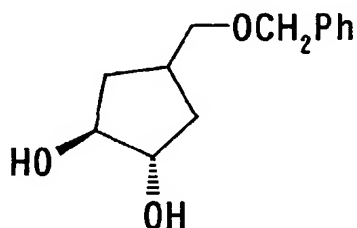
〔参考例 82〕 N-[(1R\*, 2R\*)-2-アミノ-4-メトキシシクロペンチル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド（４位の立体異性体の混合物）



参考例 81 で得た化合物（470mg）をN, N-ジメチルホルムアミド（5

m l) に懸濁し、トリエチルアミン (0.966 ml) および 5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェニル エステル (805 mg) を加えて室温で4日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:9) で精製して標題化合物 (268 mg) を得た。

[参考例83] (1R\*, 2R\*)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-1,2-シクロペンタンジオール (4位の立体異性体の混合物)

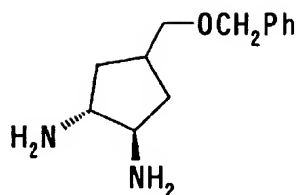


参考例79と同様の方法により、4-ヒドロキシメチル-1-シクロペンテン (J. Heterocycl. Chem., 1989年, 26巻, 451頁) をベンジルブロマイドを用いてベンジル化した後、ギ酸-過酸化水素により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 1.89–1.97 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 2.46–2.58 (1H, m), 3.40–3.50 (2H, m), 3.89 (1H, br. s), 4.08 (1H, br. s), 4.54 (2H, s), 7.27–7.39 (5H, m).

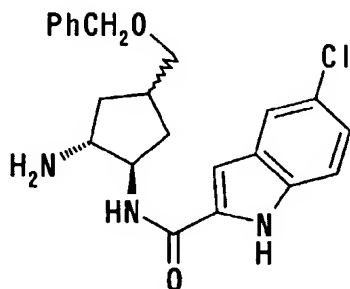
MS (FAB)  $m/z$ : 223 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例84] (1R\*, 2R\*)-4-[(ベンジルオキシ)メチル]-1,2-シクロペンタンジアミン (4位の立体異性体の混合物)



参考例 80 と同様の方法により、参考例 83 で得た化合物（から（1 R<sup>\*</sup>， 2 R<sup>\*</sup>）－4－ベンジルオキシメチル－1， 2－ジアジドシクロペンタンを得た。精製することなく、参考例 81 と同様の方法にて標題化合物を得た。

[参考例 85] N－{（1 R<sup>\*</sup>， 2 R<sup>\*</sup>）－2－アミノ－4－〔（ベンジルオキシ）メチル〕シクロペンチル}－5－クロロインドール－2－カルボキサミド（4 位の立体異性体の混合物）



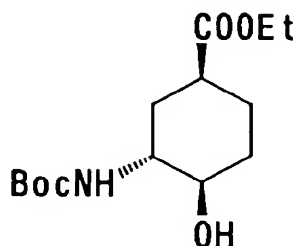
参考例 59 と同様の方法で、参考例 84 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.07－1.15 (0.5H, m), 1.26－1.35 (0.5H, m), 1.47－1.55 (0.5H, m), 1.61－1.79 (1H, m), 1.83－1.92 (0.5H, m), 1.99－2.10 (0.5H, m), 2.12－2.20 (0.5H, m), 2.27－2.40 (1H, m), 3.10－3.20 (1H, m), 3.33－3.39 (2H, m), 3.81－3.92 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.13－7.20 (2H, m), 7.22－7.39 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H, d, J=2.2Hz), 8.34 (1H, t, J=7.1Hz).

参考例 86 で得た化合物 (13.6 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶かし、室温にて塩化アンモニウム (6.45 g)、アジ化ナトリウム (7.8 g) を順次加えた後、75℃で12時間攪拌した。溶媒を3分の1程度まで濃縮し、水および酢酸 エチル エステルで希釈し、3分間攪拌した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル エステル：ヘキサン=1：4)で精製し、標題化合物 (15.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.37–1.67 (2H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.04–2.18 (2H, m), 2.32–2.43 (1H, m), 2.68–2.78 (1H, m), 3.40–3.60 (2H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

[参考例 88] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



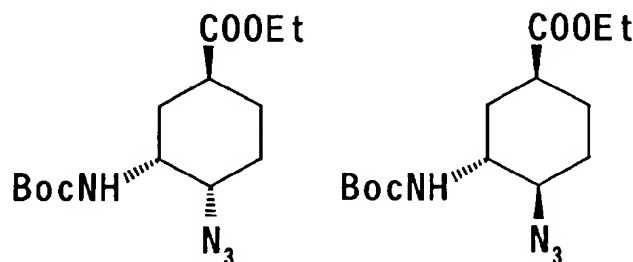
参考例 87 で得た化合物 (100 mg) およびジ-tert-ブチルジカルボナート (133 mg) を酢酸 エチル エステル (12 ml) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下室温で12時間攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸 エチル エステル=3：1)で精製し、標題化合物 (145 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.4



5 (9H, s), 1.38–1.57 (2H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.05–2.17 (1H, m), 2.29–2.39 (2H, m), 2.61–2.68 (1H, m), 3.25–3.66 (3H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 4.53 (1H, br. s).

[参考例89] (1R\*, 3S\*, 4R\*)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルおよび (1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例88で得た化合物 (16 g) およびトリエチルアミン (38 ml) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、同温にて塩化メタンスルホン (13 ml) を滴下した。同温にて15分間攪拌した後、 $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温し30分間、さらに室温で2時間攪拌した。0.1規定塩酸を加え塩化メチレンで希釈した後、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(メチルスルホン)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

上記生成物をN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、室温にてアジ化ナトリウム (18 g) を加え、 $75^{\circ}\text{C}$  まで昇温して12時間攪拌した。溶媒を3分の1程度まで濃縮し、水および酢酸 エチル エステルで希釈し3分間攪拌した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝１：４）で精製し、標題化合物〔（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｒ＊）－体、６．７４ｇ〕および〔（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｓ＊）－体、１．３２ｇ〕を得た。

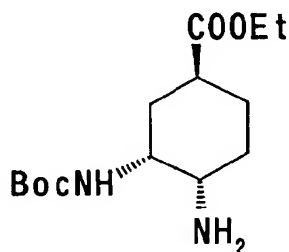
（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｒ＊）－体：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．２６（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．３８－２．３３（６Ｈ，ｍ），２．５７－２．６８（１Ｈ，ｍ），３．７７－４．２０（４Ｈ，ｍ），４．６３（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｓ＊）－体：

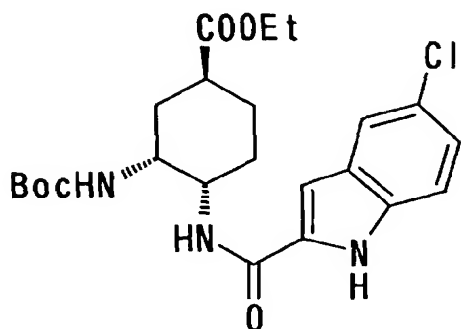
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．２７（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．５３－２．３０（６Ｈ，ｍ），２．５０－２．６５（１Ｈ，ｍ），３．４２－３．７２（２Ｈ，ｍ），４．１５（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．６７（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）．

〔参考例９０〕（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－アミノ－３－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例８９で得た（１Ｒ＊，３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－アジド－３－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ〕シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル（５．４ｇ）をエタノール（１０ｍｌ）および酢酸 エチル エステル（１０ｍｌ）の混合溶媒に溶解し、触媒量の１０％パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて２０時間攪拌した。不溶物をろ過した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物（４．７ｇ）を得た。

[参考例 9 1] (1 R\*, 3 S\*, 4 R\*) - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [ ( 5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 9 0 で得た化合物 (4. 6 2 g) を塩化メチレン (5 0 m l) に溶解し、室温にて 5 - クロロインドール - 2 - カルボン酸 (3. 6 3 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (2. 4 3 g)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3. 4 5 g) を加え、1 2 時間攪拌した。反応液に 0. 1 規定塩酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 2 : 3) で精製し、標題化合物 (5. 3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 2 6 (3H, t,  $J = 7. 1 \text{ Hz}$ ), 1. 4 3 (9H, s), 1. 3 5 - 2. 4 6 (7H, m), 3. 9 1 - 4. 0 2 (1H, m), 4. 1 0 - 4. 2 2 (2H, m), 4. 7 9 (1H, br. s), 6. 7 9 (1H, s), 7. 1 8 - 7. 4 0 (2H, m), 7. 5 9 (1H, s), 8. 0 0 (1H, br. s), 9. 1 3 (1H, br. s).

[参考例 9 2] (1 S, 3 S, 6 R) - 7 - オキサビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 3 - カルボン酸 エチル エステル

(1 S, 4 S, 5 S) - 4 - ヨード - 6 - オキサビシクロ [3. 2. 1] オク

タン-7-オン (J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 8687頁)  
(89.3g) をエタノール (810ml) に懸濁し、2規定水酸化ナトリウム  
水溶液 (213ml) を加えた後、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、  
残さに水を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:  
酢酸 エチル エステル=17:3) で精製し、標題化合物 (41.3g) を得  
た。

$[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)。

[参考例93] (1S, 3R, 4R) - 3-アジド-4-ヒドロキシシクロヘキ  
サンカルボン酸 エチル エステル

参考例92で得た化合物 (41g) をN, N-ジメチルホルムアミド (300  
ml) に溶かし、室温にて塩化アンモニウム (19.3g)、アジ化ナトリウム  
(23.5g) を順次加えた後、76℃で13時間攪拌した。反応液をろ過し、  
ろ液を濃縮し、残さに先のろ取物を入れ、水を加え溶解した。酢酸 エチル エ  
ステルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (51.5g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +8^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)

[参考例94] (1S, 3R, 4R) - 3-[(tert-ブトキシカルボニル)  
アミノ]-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

参考例93で得た化合物 (51.2g) およびジ-tert-ブチルジカルボ  
ナート (68.1g) を酢酸 エチル エステル (1000ml) に溶解し、5  
%パラジウム炭素 (5.0g) を加え、室温下水素圧7kg/cm<sup>2</sup>で終夜攪拌  
した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1→3:1) で精製  
し、ヘキサンを加え固化し、標題化合物 (46.9g) を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)。

[参考例 9 5] (1 S, 3 R, 4 S) - 4 - アジド - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルおよび (1 S, 3 R, 4 R) - 4 - アジド - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

参考例 9 4 で得た化合物 (53.5 g) およびトリエチルアミン (130 ml) を塩化メチレン (500 ml) に溶解し、 $-10 \sim -15^{\circ}\text{C}$  に冷却下に塩化メタンスルホニル (42 ml) を 20 分間かけて滴下した。同温にて 20 分間攪拌した後、室温まで 2 時間を要して昇温した。反応液を  $0^{\circ}\text{C}$  に冷却し、0.5 規定塩酸 (800 ml) を滴下して、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗製の (1 S, 3 R, 4 R) - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - [ (メチルスルホニル) オキシ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

上記粗製の化合物を N, N - ジメチルホルムアミド (335 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (60.5 g) を加え、 $67 \sim 75^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮して 250 ml の溶媒を留去した。残さと先のろ取物を合わせ、水に溶解し、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 4) で精製し、標題化合物の (1 S, 3 R, 4 S) - 体 (18.4 g) および標題化合物の (1 S, 3 R, 4 R) - 体、(3.3 g) を得た。

(1 S, 3 R, 4 S) - 体:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +62^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム) .

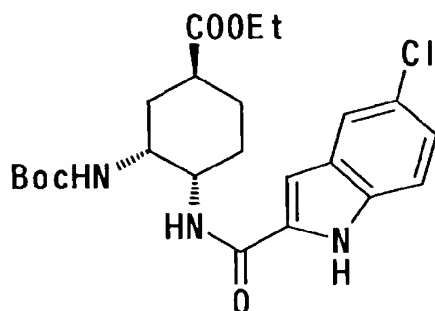
(1 S, 3 R, 4 R) - 体:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム) .

[参考例 9 6] (1 S, 3 R, 4 S) - 4 - アミノ - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

参考例 9 5 で得た化合物 (4.0 g) をエタノール (150 ml) および酢酸

エチル エステル (150 ml) の混合溶媒に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.5 g) を加え、水素雰囲気下 (5 kg/cm<sup>2</sup>) 室温にて17時間攪拌した。不溶物をろ去した後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.2 g) を得た。

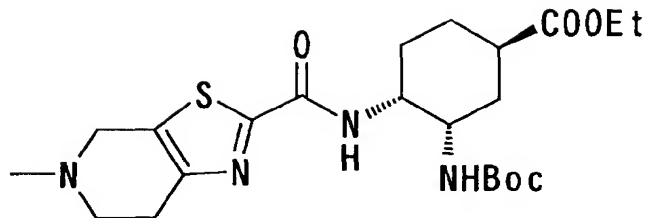
[参考例97] (1S, 3R, 4S) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例96で得た化合物 (4.2 g) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、室温にて5-クロロインドール-2-カルボン酸 (3.33 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (2.52 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.15 g) を加え、12時間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:1) で精製し、標題化合物 (4.36 g) を得た。

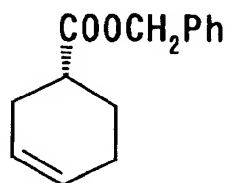
$[\alpha]_D = -27^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)。

[参考例98] (1R\*, 3S\*, 4R\*) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 9 1 と同様な方法で、参考例 9 0 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

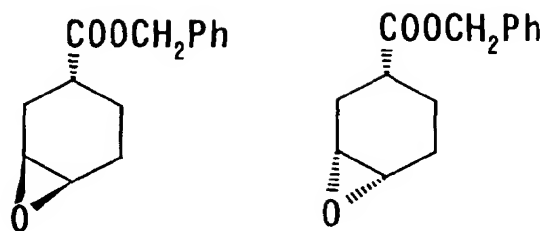
[参考例 9 9] 3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ベンジル エステル



(±)-3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (50 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (550 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (170 ml)、ベンジルブロミド (61 ml) を加え室温で 12 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=3：1) で精製し、標題化合物 (70.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.66–1.76 (1H, m), 2.00–2.13 (3H, m), 2.27–2.29 (2H, m), 2.58–2.65 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.66 (2H, br. s), 7.29–7.38 (5H, m).

[参考例 100] (1R\*, 3S\*, 6S\*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボン酸 ベンジル エステル

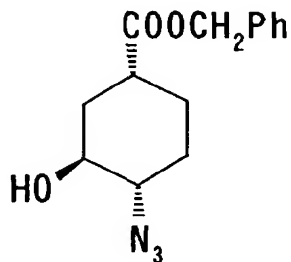


参考例 99 で得た化合物 (40 g) を塩化メチレン (500 ml) に溶解し、氷冷下 m-クロロ過安息香酸 (86 g) を加え 2 時間攪拌した。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え 20 分間攪拌した後、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 9) にて精製し、標題化合物 (23.4 g) と (1R\*, 3R\*, 6S\*)-7-オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン-3-カルボン酸 ベンジル エステル (12.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39–1.49 (1H, m), 1.75–1.82 (1H, m), 1.90–2.04 (3H, m), 2.30 (1H, dd,  $J=14.9, 4.9\text{ Hz}$ ), 2.54–2.61 (1H, m), 3.12–3.14 (1H, m), 3.22–3.24 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 233 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 101] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-アジド-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステル

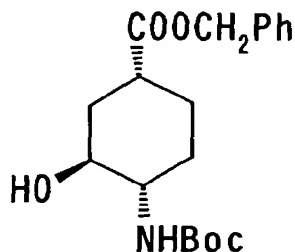




参考例 100 で得た化合物 (52.3 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (1000 ml) に溶解し、塩化アンモニウム (21.9 g)、アジ化ナトリウム (18.1 g) を加え 70℃ に加熱して 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (61.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51–1.66 (2H, m), 1.91–1.98 (1H, m), 2.07–2.10 (1H, m), 2.27–2.32 (1H, m), 2.51–2.52 (1H, m), 2.81–2.86 (1H, m), 3.30–3.36 (1H, m), 3.70–3.75 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

[参考例 102] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステル



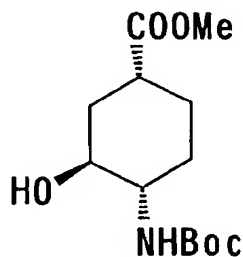
参考例 101 で得た化合物 (5.27 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (5.53 g) および水 (0.55 ml) を加え室温で 20 時間攪拌した。反応液に、ジ-tert-ブチルジカーボナート (4.82 g) を加え、さらに 2 時間攪拌を続けた。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=2:1) で精製し、標題化合物 (6.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.59–1.66 (2

H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 2.29–2.32 (1H, m), 2.80–2.85 (1H, m), 3.02 (1H, br. s), 3.42 (1H, br. s), 3.59–3.65 (1H, m), 4.56 (1H, br. s), 5.12 (2H, q,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.30–7.38 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 350 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例103] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



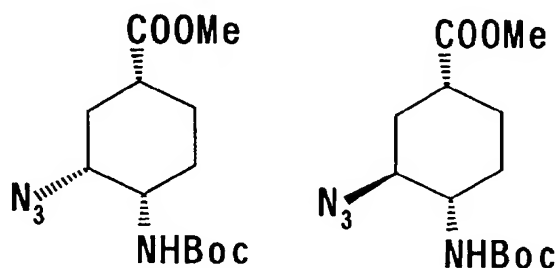
参考例102で得た化合物 (2.54 g) を酢酸 エチル エステル (15 ml) に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え水素気流下室温で20時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、(1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸を無色油状物として得た。これをメタノール (8 ml) とトルエン (15 ml) の混合溶液に溶解し、氷冷下2規定トリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液 (10 ml) を加え室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル = 1:1) で精製し、標題化合物 (1.82 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.36–2.32 (7H, m), 2.74–2.82 (1H, m), 3.04 (1H, br. s), 3.33–3.47 (1H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.68 (3

H, s), 4.56 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 274 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例104] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-アジド-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル  
および (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-アジド-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



参考例103で得た化合物(1.81g)を塩化メチレン(36ml)に溶解し、-78℃にてトリエチルアミン(4.6ml)、塩化メタンスルホン(1.63ml)を加え、30分間後0℃まで昇温し、さらに30分間攪拌した。1規定塩酸を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗製の(1R\*, 3S\*, 4S\*)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(メチルスルホン)オキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルを得た。

上記粗製の化合物をN,N-ジメチルホルムアミド(23ml)に溶解し、アジ化ナトリウム(1.29g)を加え、70℃に加熱して12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル エステル:ヘキサン=3:17)で精製し、(1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-アジド-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル(85mg)と(1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-アジド-4-[(tert-ブトキシ

カルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (590mg) を得た。

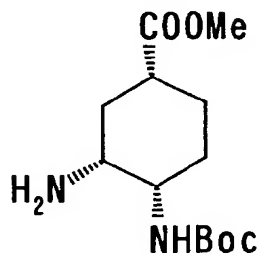
(1R\*, 3R\*, 4S\*) - 体:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.35–2.35 (7H, m), 2.45–2.55 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.67–3.84 (2H, m), 4.70 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 299 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(1R\*, 3S\*, 4S\*) - 体:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.56–2.25 (7H, m), 2.68–2.80 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.48–3.68 (2H, m), 4.56 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 299 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

[参考例105] (1R\*, 3R\*, 4S\*) - 3-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

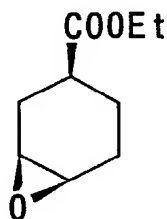


参考例104で得た(1R\*, 3R\*, 4S\*)化合物(230mg)を酢酸 エチル エステル(8ml)に溶解し、触媒量の10%パラジウム炭素を加え、水素気流下20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物(220mg)を得た。

[参考例106] (1R\*, 3R\*, 4S\*) - 4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサン

MS (FAB)  $m/z$  : 398 (M+H)<sup>+</sup>.

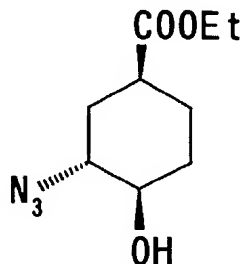
[参考例86] (1R\*, 3R\*, 6S\*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]  
ヘプタン-3-カルボン酸 エチル エステル



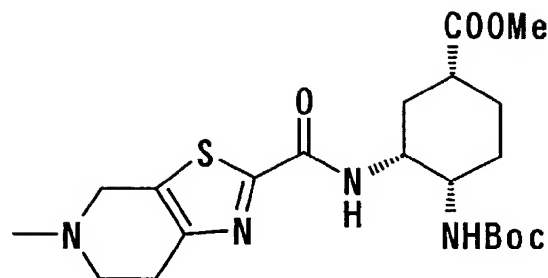
(1R\*, 4R\*, 5R\*)-4-ヨード-6-オキサビシクロ[3.2.1]  
オクタン-7-オン (J. Org. Chem., 1996年, 61巻, 8687  
頁) (14.3g) をエタノール (130ml) に溶解し、氷冷下2規定水酸化  
ナトリウム水溶液 (34.5ml) を加えた後、室温で7時間攪拌した。溶媒を  
減圧下留去し、残さに水を加えて塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン：酢酸 エチル エステル=83：17) で精製し、標題化合物 (6.54g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.71-1.82 (1H, m), 2.08-2.28 (4H, m), 3.16 (2H, s), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz).

[参考例87] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-アジド-4-ヒドロキシシクロ  
ヘキサンカルボン酸 エチル エステル



カルボン酸 メチル エステル

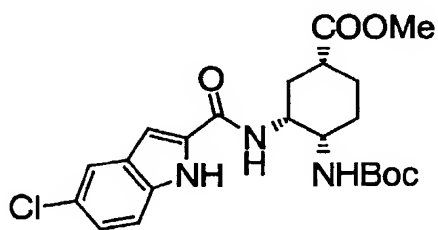


参考例 9 1 と同様の方法で、参考例 1 0 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 6 (9H, s), 1. 5 3–1. 9 5 (5H, m), 2. 1 7–2. 2 4 (1H, m), 2. 5 0 (3H, s), 2. 5 0–2. 5 3 (1H, m), 2. 8 0–2. 9 6 (4H, m), 3. 6 7 (3H, s), 3. 6 9–3. 7 4 (1H, m), 4. 1 0 (2H, br. s), 4. 8 8 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 4 5 3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 1 0 7] (1R\*, 3R\*, 4S\*)–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–3–{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



参考例 9 1 と同様の方法で、参考例 1 0 5 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 3 3 (9H, s), 1. 4 2–2. 4 7 (6H, m), 2. 7 8–2. 8 8 (1H, m), 3. 7 0 (3H, s), 3. 8 6–4. 1 5 (2H, m), 4. 6 5–4. 7 5 (1H, m), 6. 8 6 (1H,

br. s), 7.18–7.38 (2H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 8.32 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 450 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例108] (1S, 3R, 6R)–7–オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン–3–カルボン酸 ベンジル エステル

1) 参考例99と同様の方法で、(1R)–3–シクロヘキセン–1–カルボン酸 (J. Am. Chem. Soc., 1978年, 100巻, 5199頁) から、(1R)–3–シクロヘキセン–1–カルボン酸 ベンジル エステルを得た。

2) 参考例100と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 233 (M+H)<sup>+</sup>.

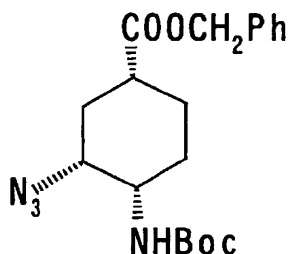
[参考例109] (1R, 3S, 4S)–4–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]–3–ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステル

1) 参考例101と同様の方法で、参考例108で得た化合物から、(1R, 3S, 4S)–4–アジド–3–ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステルを得た。

2) 参考例102と同様の方法で、上記の生成物から標題化合物を得た。

MS (FAB)  $m/z$ : 350 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例110] (1R, 3R, 4S)–3–アジド–4–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 ベンジル エステル

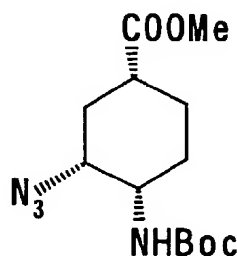


参考例104と同様の方法で、参考例109で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.52–1.66 (2H, m), 1.83–2.01 (3H, m), 2.20–2.28 (1H, m), 2.51–2.54 (1H, m), 3.77 (2H, br. s), 4.70 (1H, br. s), 5.15 (2H, ABq,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 7.33–7.38 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 375 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例111] (1R, 3R, 4S)–3–アジド–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



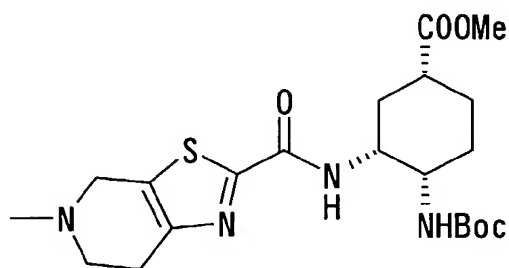
参考例110で得た化合物(3.5 g)をテトラヒドロフラン(130 ml)、水(16 ml)に溶解し、氷冷下水酸化リチウム(291 mg)を加え、10分間後室温に戻し20時間攪拌した。溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:20)に付し、(1R, 3R, 4S)–3–アジド–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸(3.34 g)を淡黄色油状物として得た。これをメタノール(18 ml)、トルエン(64 ml)に溶解し、氷冷下2モルトリメチルシリルジアゾメタンヘキサン溶液(6.1 ml)を加え、10分間後室温に戻し、2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:4)で精製し、標題化合物(3.35 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.57–1.63 (2H, m), 1.82–1.85 (1H, m), 1.95–1.99 (2H, m),



2. 20–2. 28 (1H, m), 2. 48–2. 51 (1H, m), 3. 73 (3H, s), 3. 78 (2H, br. s), 4. 70–4. 72 (1H, m).  
MS (FAB) m/z : 299 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例112] (1R, 3R, 4S)–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–3–{[(5-メチル–4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン–2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

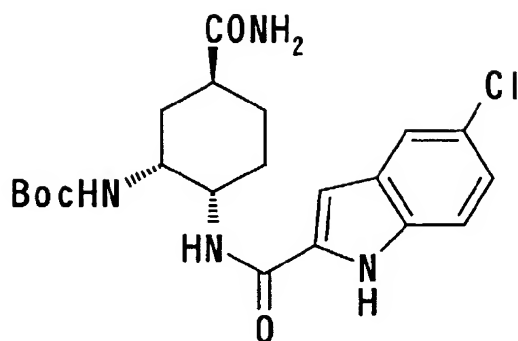


1) 参考例105と同様の方法で、参考例111で得た化合物から、(1R, 3R, 4S)–3–アミノ–4–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステルを得た。

2) 参考例106と同様の方法で、上記の生成物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 453 (M+H)<sup>+</sup>.

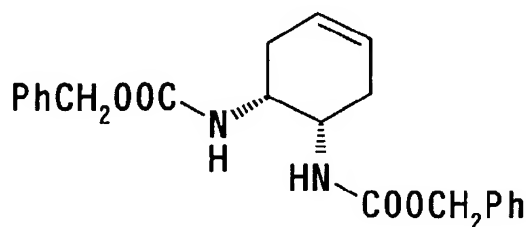
[参考例113] (1R\*, 2S\*, 5S\*)–5–アミノカルボニル–2–{[(5-クロロインドール–2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 91 で得た化合物 (590 mg) をエタノール (3 ml) およびテトラヒドロフラン (6 ml) の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を室温にて加え、12 時間攪拌した。溶媒を留去し、(1R\*, 3S\*, 4R\*) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - {[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 ナトリウム塩を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に懸濁し、室温にてジ-tert-ブチルジカルボナート (654 mg)、炭酸水素アンモニウム (1 g) を加え、18 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 47:3) で精製し、標題化合物 (82 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 435 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 114] (1R, 6S) - 6 - {[ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 3 - シクロヘキセン-1-イルカルバミン酸 ベンジル エステル

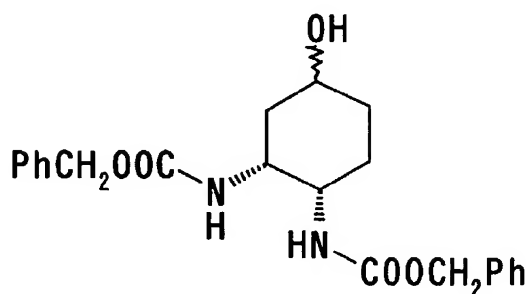


4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン 塩酸塩 (4.0 g) を水 (20 ml) とアセトニトリル (20 ml) の混合溶媒に溶解し、クロロギ酸ベンジル (7.66 ml)、炭酸カリウム (14.9 g) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (8.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 (2H, m), 2.53 (2H, d,  $J=17.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (2H, m), 5.03 (2H, q,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 5.09 (2H, q,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 5.59 (2H, s), 7.32 (10H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 381 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例115] (1R\*, 2S\*)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5-ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



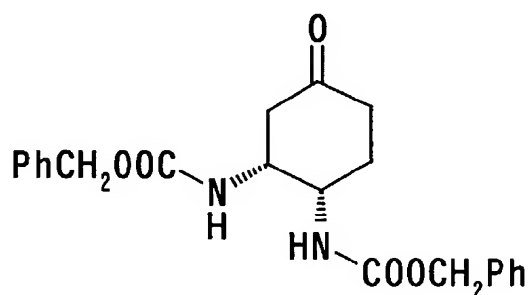
参考例114で得た化合物 (10 g) を無水テトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、ボランジメチルスルフィド錯体 (7.4 ml) を0℃で加え、徐々に室温まで昇温し14時間攪拌した。反応液に氷を入れ、過剰のボランを分解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (80 ml)、30%過酸化水素水 (80 ml) を加え、そのまま1時間攪拌した。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=

2 : 1) で精製し、標題化合物 (9.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.98 (1H, m), 2.08 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.73 (1H, m), 5.06 (6H, m), 7.32 (10H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 399 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 116] (1R\*, 2S\*) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 5 - オキソシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



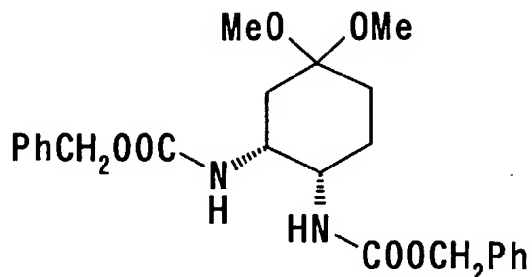
-60℃で冷却攪拌下、オキサリルクロリド (9.9 ml) を塩化メチレン (90 ml) に溶解した溶液にジメチルスルホキシド (8.2 ml) を加え、さらに参考例 115 で得た化合物 (9.2 g) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液を一度に加えた。1 時間後、-40℃まで昇温し、トリエチルアミン (26 ml) を一度に加えた。そのまま室温まで昇温し、3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (8.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.27 - 2.43 (4H, m), 2.78 (1H, dd,  $J = 14.4, 3.9 \text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, m), 5.08 (4H, m), 5.22 (2H, m), 7.32 (10H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 117] (1R\*, 2S\*) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル]

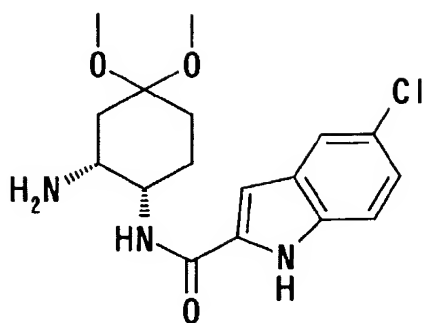
アミノ}-5, 5-ジメトキシシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例 116 で得た化合物 (3.89 g) をメタノール (15 ml) とテトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶媒に溶解し、2, 2-ジメトキシプロパン (10.7 ml)、p-トルエンスルホン酸 (187 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル：ヘキサン=1：2) で精製し、標題化合物 (3.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–1.41 (4H, m), 1.93 (1H, m), 2.38 (1H, m), 3.19 (6H, s), 3.46 (1H, m), 3.59 (1H, m), 5.03 (2H, q,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 5.09 (2H, q,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.32 (10H, s).

[参考例 118] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミドおよび N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



参考例 117 で得た化合物 (1.45 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (290 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 20 時間攪拌した。さらに 10%パラジウム炭素 (290 mg) およびメタノール (10 ml) を追加し 8 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、母液を濃縮後、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (320 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (377 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (301 mg)、N-メチルモルホリン (360 ml) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸 エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=93:7) で分離精製し、N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (または N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド) (98 mg) および N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (または N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド) (105 mg) を得た。

N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル]

－5－クロロインドール－2－カルボキサミド：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45–1.50 (2H, m), 2.06–2.10 (2H, m), 2.34 (1H, d,  $J=13.1\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, dt,  $J=2.9, 13.1\text{ Hz}$ ), 3.18 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.75–3.77 (1H, m), 6.24 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.53 (1H, br. s).

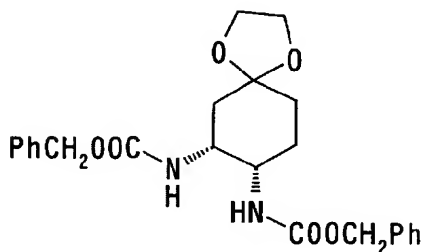
MS (ESI)  $m/z$  : 352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

N－[(1R\*, 2S\*)－2－アミノ－5, 5－ジメトキシシクロヘキシル]－5－クロロインドール－2－カルボキサミド：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.83–1.87 (1H, m), 1.97–2.01 (1H, m), 2.39 (1H, br,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 2.86–2.90 (1H, m), 3.22–3.28 (10H, m), 4.00–4.02 (1H, m), 6.77 (1H, s), 7.23 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 9.49 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例119] (7R\*, 8S\*)－7－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}－1, 4－ジオキサスピロ[4.5]デク－8－イルカルバミン酸 ベンジル エステル

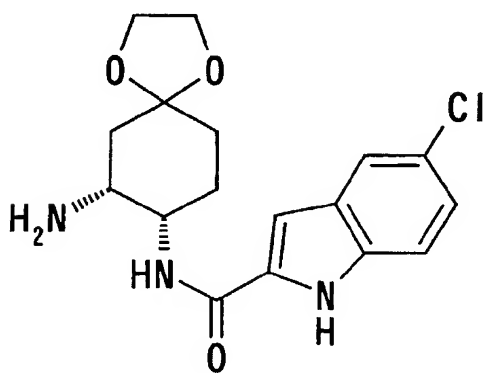


参考例 116 で得た化合物 (4.0 g) を無水テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、エチレングリコール (5.6 ml)、p-トルエンスルホン酸 (192 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルエステル：ヘキサン=1：1) で精製し、標題化合物 (4.23 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–1.71 (4H, m), 2.00 (1H, m), 2.11 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.93 (4H, s), 5.03 (2H, q,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 5.08 (2H, q,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 7.32 (10H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 441 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 120] N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミドおよび N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



参考例 118 と同様の方法により、参考例 119 で得た化合物から、N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (または N-[(7R\*, 8



S\*)-8-アミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド) および N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (または N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド) を得た。

N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (または N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド) :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 68-1. 81 (4H, m), 2. 11 (2H, m), 2. 87 (1H, td,  $J=3. 9, 11. 2\text{ Hz}$ ), 3. 77 (1H, m), 3. 97 (4H, s), 6. 27 (1H, d,  $J=7. 6\text{ Hz}$ ), 6. 80 (1H, s), 7. 24 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 35 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 61 (1H, s), 9. 47 (br. s, 1H).

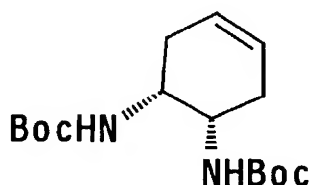
MS (ESI)  $m/z$  : 350 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

N-[(7R\*, 8S\*)-8-アミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デク-7-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (または N-[(7R\*, 8S\*)-7-アミノ-1, 4-ジオキサスピロ [4. 5] デク-8-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド) :

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 65 (2H, m), 1. 88 (1H, m), 1. 96 (1H, m), 2. 31 (1H, dd,  $J=12. 9, 3. 2\text{ Hz}$ ), 2. 96 (1H, m), 3. 98 (1H, m), 4. 02 (4H, s), 4. 12 (1H, m), 6. 77 (1H, s), 7. 06 (1H, br. s), 7. 23 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$ ), 7. 37 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 62 (1H, d,  $J=2. 0\text{ Hz}$ ), 9. 49 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 350 (M+H)<sup>+</sup>.

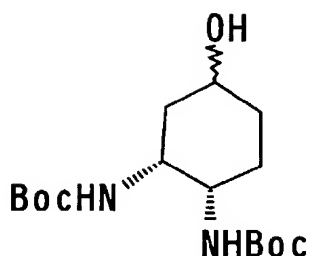
[参考例121] (1R, 6S) - 6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - シクロヘキセン - 1 - イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



シス-4-シクロヘキセン-1, 2-ジアミン 塩酸塩 (4.0 g) を水 (40 ml) およびアセトニトリル (40 ml) に溶解し、ジ-tert-ブトキシカルボナート (11.8 g)、トリエチルアミン (12 ml) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル: ヘキサン=1:4) で精製し、標題化合物 (6.12 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (18H, s), 1.98 (2H, dd,  $J=9.3, 15.9$  Hz), 2.48 (2H, br. d,  $J=15.9$  Hz), 3.66 (2H, br. s), 4.88 (2H, br. s), 5.58 (2H, d,  $J=2.7$  Hz).

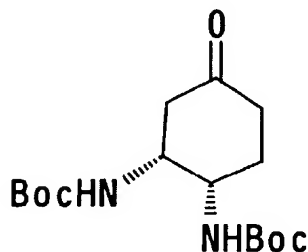
[参考例122] (1R\*, 2S\*) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 5 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (立体異性体の混合物)



参考例 1 2 1 で得た化合物 (6. 1 g) を無水テトラヒドロフラン (4 0 m l) に溶解し、氷冷下にボラン—ジメチルスルフィド錯体 (2. 2 2 m l) を加え、そのまま徐々に室温まで昇温させながら 1 6 時間攪拌した。反応液中に氷を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、3 0 % 過酸化水素水 (5 0 m l) を加え、そのまま 2 時間室温で攪拌した。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：2→2：1) で精製し、標題化合物 (6. 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 4 2 (9 H, s) , 1. 4 3 (9 H, s) , 1. 8 3–1. 6 7 (5 H, m) , 2. 1 5 (1 H, m) , 2. 2 2 (1 H, s) , 3. 3 4 (1 H, m) , 3. 7 8 (1 H, m) , 4. 1 5 (1 H, s) , 4. 9 8 (1 H, q,  $J=9. 0 \text{ Hz}$ ) , 5. 0 2 (1 H, q,  $J=9. 0 \text{ Hz}$ ) .  
 $\text{MS (ESI)}$   $m/z$  : 3 3 1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 1 2 3] (1 R\*, 2 S\*) – 2 – [ ( t e r t – ブトキシカルボニル) アミノ] – 5 – オキソシクロヘキシルカルバミン酸 t e r t – ブチル エステル

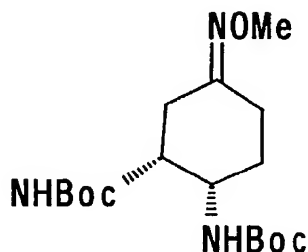


オキサリルクロリド (8.2 ml) とジメチルスルホキシド (6.8 ml) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、 $-60^{\circ}\text{C}$  に冷却し、参考例 122 で得た化合物 (立体異性体の混合物) (6.32 g) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) 溶液を一度に加え 1 時間攪拌した。 $-40^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、トリエチルアミン (21 ml) を加え、室温まで昇温し、3 時間後水に注ぎ込んだ。塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (3.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.24–2.36 (3H, m), 2.39–2.44 (2H, m), 2.75 (1H, dd,  $J=14.6, 2.9\text{ Hz}$ ), 3.66–3.81 (2H, m), 4.95–4.90 (1H, m), 4.97–5.03 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 329 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

[参考例 124] (1R\*, 2S\*)-2-[ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ]-5-(メトキシイミノ) シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



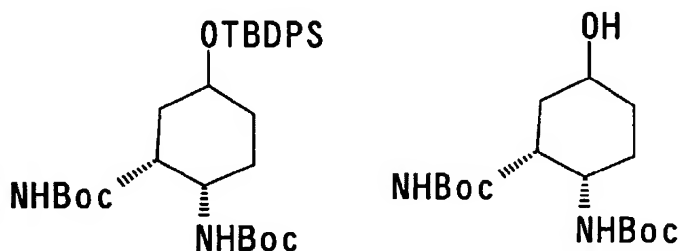
参考例 123 で得た化合物 (1.5 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、*O*-メチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (572 mg)、ピリジン (737 ml) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液を濃縮後水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸

エチル エステル：ヘキサン＝１：４）で精製し、標題化合物（１．５２ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．４４（１８Ｈ，ｓ），１．６４（１Ｈ，ｍ），２．１６（２Ｈ，ｍ），２．４４（１Ｈ，ｍ），３．４５－３．６３（３Ｈ，ｍ），３．８２（３Ｈ，ｓ），４．９３（１Ｈ，ｍ）．

MS (ESI)  $m/z$  : ３５８ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ．

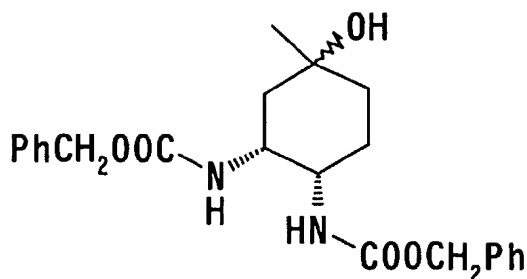
〔参考例１２５〕（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－〔〔ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ〕シクロヘキシルカルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル エステル（立体異性体Ａ）



参考例５８と同様の方法により、参考例１２２で得た化合物（立体異性体の混合物）から標題化合物を得た。また、（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－〔（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 ｔｅｒｔ－ブチル エステル（立体異性体Ｂ）を回収した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．０３（９Ｈ，ｓ），１．３９（９Ｈ，ｓ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．７２（１Ｈ，ｍ），１．８６（１Ｈ，ｍ），２．１３（１Ｈ，ｍ），３．２４（２Ｈ，ｍ），３．６５（１Ｈ，ｍ），４．８３（１Ｈ，ｍ），７．３７（１０Ｈ，ｍ）．

〔参考例１２６〕（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－〔〔（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ］－５－ヒドロキシ－５－メチルシクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル



無水塩化セリウム（6.4 g）をテトラヒドロフラン（50 ml）に懸濁し、アルゴン気流下、 $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。懸濁液にメチルリチウム溶液（1.14 規定ジエチルエーテル溶液、22.5 ml）を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した。参考例116で得た化合物（3.0 g）のテトラヒドロフラン溶液（50 ml）を $-78^{\circ}\text{C}$ で滴下し30分間攪拌した。反応液を3%酢酸水溶液（100 ml）に注ぎ込み、ジエチルエーテル（50 ml）を加え、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝0：100～1：19）にて2度精製し、標題化合物（立体異性体A）（780 mg）と標題化合物（立体異性体B）（1.1 g）を得た。

立体異性体A：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, s), 1.27–2.08 (6H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.59 (1H, br. s), 5.02–5.09 (5H, m), 5.33 (1H, br. s), 7.30–7.32 (10H, s)

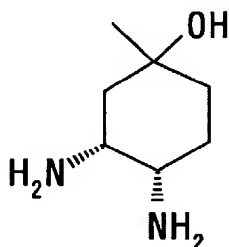
MS (FAB)  $m/z$  : 413 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

立体異性体B：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, s), 1.29–2.07 (6H, m), 3.39 (1H, br. s), 3.82 (1H, br. s), 5.02–5.23 (6H, m), 7.30 (10H, s)

MS (FAB)  $m/z$  : 413 (M+H)<sup>+</sup>.

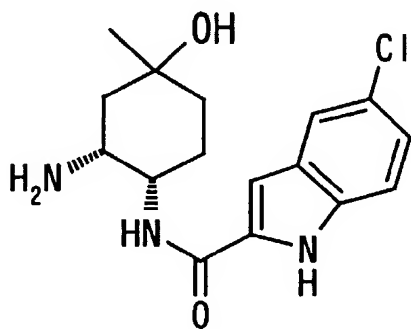
[参考例127] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジアミノ-1-メチルシクロヘキサノール (立体異性体A)



参考例126で得た化合物 (立体異性体A) (780mg) のメタノール溶液 (100ml) に10%パラジウム炭素 (350mg) を懸濁し、水素気流下5時間攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残さを塩化メチレン (100ml) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、標題化合物 (立体異性体A) (190mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.22 (3H, s), 1.25–2.48 (11H, m), 2.62 (1H, br. s), 2.78 (1H, br. s).

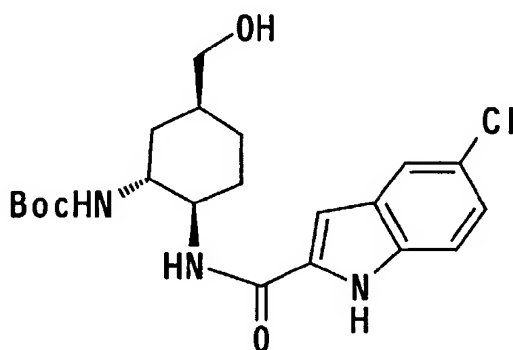
[参考例128] N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (立体異性体A) と N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキシル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド (立体異性体A) の混合物



参考例 59 と同様の方法で、参考例 127 で得た化合物（立体異性体 A）および 5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, s), 1.34–2.29 (6H, m), 4.42–4.70 (4H, br), 7.13 (2H, s), 7.50 (2H, s), 8.00 (1H, s), 11.0 (1H, br).

[参考例 129] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



1) 参考例 89 で得た (1R\*, 3S\*, 4S\*) 体から参考例 90～91 に記載の方法と同様にして (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22–1.72 (6H, m), 2.15–2.28 (2H, m), 2.41–2.49 (1H, m), 2.85 (1H, br s), 3.62–3.75 (1H, m), 3.78–3.92 (1H, m), 4.12–4.28 (2H, m), 4.56–4.63 (1H, m), 6.88 (1H, br s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8$  and  $2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52–7.57 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.24 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 464 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

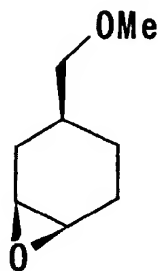


2) 上記の生成物 (735 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて水素化ジイソブチルアルミニウム 1 規定ヘキサン溶液 (5 ml) を加え、3 時間攪拌後、 $0^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌した。 $-78^{\circ}\text{C}$  にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 19:1) で精製し、標題化合物 (480 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–2.30 (7H, m), 3.60–3.86 (4H, m), 4.64 (1H, br. s), 6.87 (1H, s), 7.20–7.48 (3H, m), 9.15 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 422 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

[参考例 130] (1R\*, 3R\*, 6S\*)-3-(メトキシメチル) オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン



1) (1R\*, 4R\*, 5R\*)-4-ヨード-6-オキサビシクロ [3.2.1] オクタン-7-オン (2.8 g) をテトラヒドロフラン (27 ml) および水 (3 ml) の混合溶媒に溶解し、濃塩酸 (0.1 ml) を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、(1R\*, 3R\*, 4R\*)-3-ヒドロキシ-4-ヨードシクロヘキサンカルボン酸 (3.23 g) を無色固体として得た。

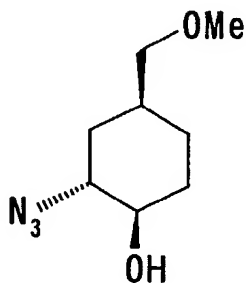
2) 上記の反応で得られた生成物 (3.22 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、氷冷下ボラン-ジメチルスルフィド錯体 (2 モルテトラヒドロフラン溶液, 47 ml) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、

残さをイソプロパノール（10 ml）に溶解し、室温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液（12 ml）を加え、12時間攪拌した。溶媒を5分の1程度に濃縮した後、水および塩化メチレンで希釈し、10分間攪拌した。有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：2）で精製し、（1R\*, 3R\*, 6S\*）-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-3-イルメタノール（1.25 g）を無色油状物として得た。

3) 上記2)の反応で得られた生成物（4.63 g）をテトラヒドロフラン（50 ml）に溶解し、-78℃にてカリウムビス（トリメチルシリル）アミド（0.5規定トルエン溶液、80 ml）を加え、同温にて10分間攪拌した後、ヨウ化メチル（2.93 ml）を加えた。0℃まで昇温後1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝1：4）で精製し、標題化合物（3.7 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89–1.63 (5H, m), 1.80–2.05 (2H, m), 1.89–3.06 (4H, m), 3.16 (3H, s).

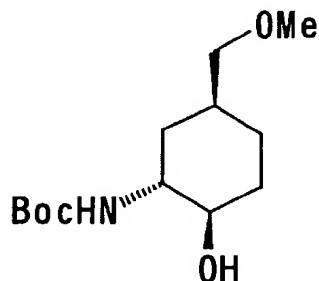
[参考例131] (1R\*, 2R\*, 4S\*)-2-アジド-4-(メトキシメチル)シクロヘキサノール



参考例87と同様の方法で、参考例130で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45–1.70 (5H, m), 1.77–1.95 (2H, m), 1.98–2.08 (1H, m), 3.30 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.35 (3H, s), 3.45–3.65 (2H, m).

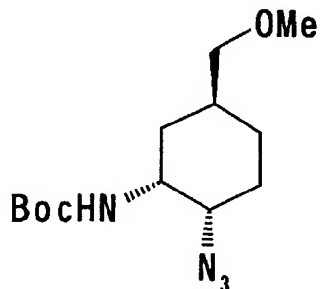
[参考例132] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-ヒドロキシ-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例88と同様の方法で、参考例131で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–2.01 (16H, m), 3.05 (1H, br. s), 3.32 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.34 (3H, s), 3.44–3.62 (2H, m), 4.59 (1H, br. s).

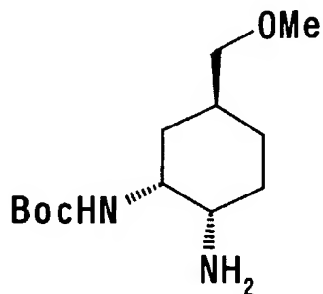
[参考例133] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-アジド-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例89と同様の方法で、参考例132で得た化合物から、そのメタンスルホン酸 エステルを経て標題化合物を得た。

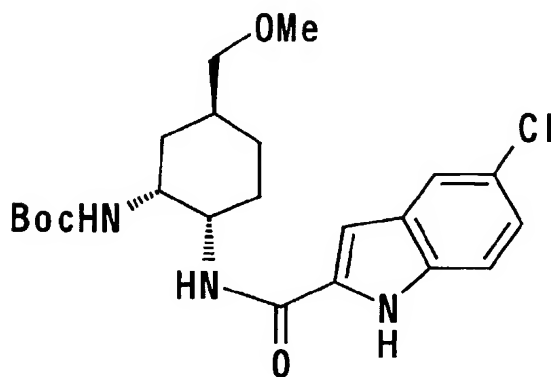
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31–1.93 (16H, m), 3.27 (2H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.32 (3H, s), 3.57–3.70 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s).

[参考例 134] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-アミノ-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 90 と同様の方法で、参考例 133 で得た化合物から標題化合物を得た。

[参考例 135] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

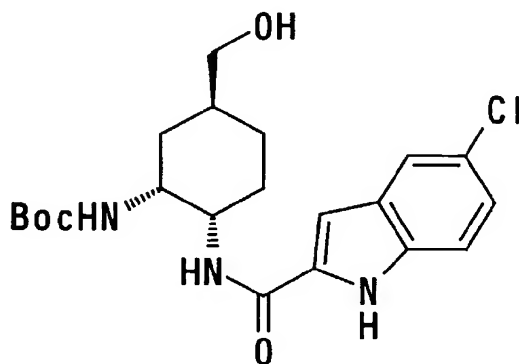


参考例 91 と同様な方法で、参考例 134 で得た化合物および 5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12–2.31 (16H, m), 3.14–3.30 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.92 (1H, br. s), 4.13 (1H, br. s), 4.88 (1H, br. s), 6.82 (1H, s), 7.21 (1H, br. d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 8.09 (1H, br. s), 9.42 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 436 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例136] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

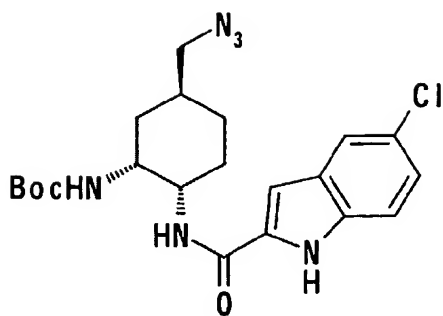


参考例129と同様の方法により、参考例91で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.78–2.30 (16H, m), 3.41–3.59 (3H, m), 3.86–3.95 (1H, m), 4.12–4.20 (1H, m), 4.82–4.91 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.17–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.03 (1H, br. s), 9.18 (1H, br. s).

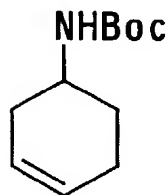
MS (ESI)  $m/z$  : 422 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例137] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アジドメチル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 80 と同様の方法で、参考例 136 で得た化合物から標題化合物を得た。

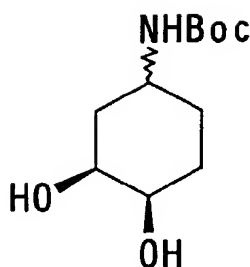
[参考例 138] 3-シクロヘキセン-1-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



3-シクロヘキセン-1-カルボン酸 (25.3 g) を tert-ブタノール (250 ml) に溶解し、トリエチルアミン (28 ml)、ジフェニルホスホリルアジド (43.0 ml) を加えて室温にて1時間、さらに90℃にて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=20:1) で再精製して標題化合物 (24.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.45–1.60 (1H, m), 1.80–1.90 (2H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.35–2.45 (1H, m), 3.78 (1H, br), 4.56 (1H, br), 5.55–5.65 (1H, m), 5.65–5.75 (1H, m).

[参考例 139] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

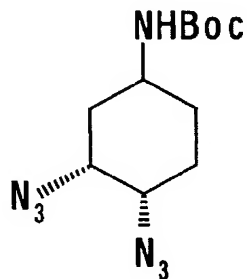


参考例 138 で得た化合物 (1.24 g) をアセトニトリル (15 ml) と水 (5 ml) の混合溶媒に溶解し、N-メチルモルホリン N-オキシド (0.90 g)、マイクロカプセル化 10% 四酸化オスミウム (1 g) を加えて約 80℃ にて 1 日間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20 : 1) で精製して、標題化合物 (1.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.15–1.30 (1/2 H, m), 1.35–2.00 (1.5 H, m), 2.15–2.30 (3/2 H, m), 2.40–2.60 (1 H, m), 3.64 (1 H, br), 3.75–3.90 (3/2 H, m), 4.00 (1/2 H, br).

MS (FAB)  $m/z$  : 232 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 140] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジアジドシクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (立体異性体 A および 立体異性体 B)



参考例 80 と同様の方法で、参考例 139 で得た化合物から標題化合物 (立体異性体 A および 立体異性体 B) を得た。

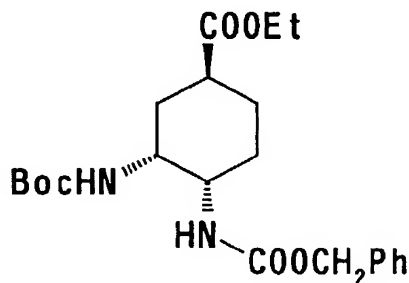
立体異性体A：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.40–1.55 (1H, m), 1.55–1.80 (3H, m), 1.95–2.15 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.59 (1H, br), 3.80 (1H, m), 4.70 (1H, br).

立体異性体B：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.27 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.40–1.55 (1H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.21 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.77 (1H, br), 3.89 (1H, br), 4.34 (1H, br).

[参考例141] (1S, 3R, 4S) – 4 – { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } – 3 – [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



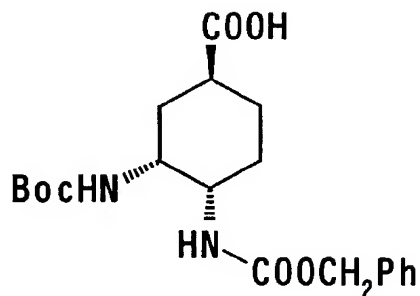
参考例96で得た化合物 (3.10 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。反応液に塩化ベンジルオキシカルボニル (1.71 ml) を氷冷下で滴下した後、室温で4日間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル (200 ml) と水 (200 ml) を加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。析出した固体をろ取り、標題化合物 (3.24 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.29–1.44 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.51–1.64 (1H,



m), 1.72–2.10 (4H, m), 2.27–2.43 (1H, m), 3.60–3.73 (1H, m), 4.00–4.18 (3H, m), 4.62 (1H, br. s), 5.01–5.13 (2H, m), 5.26 (1H, br. s), 7.27–7.38 (5H, m).

[参考例142] (1S, 3R, 4S)–4–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸



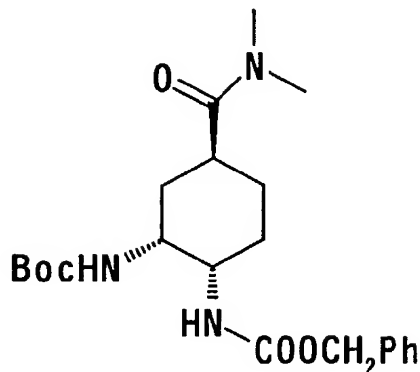
参考例141で得た化合物(620mg)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、水酸化リチウム1水和物(93mg)の水溶液(10ml)を加えて室温で16時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム1水和物(217mg)を追加し室温で2時間攪拌した後、1規定塩酸水溶液を加えて中和し、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標題化合物(600mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22–2.20 (6H, m), 1.44 (9H, s), 2.45 (1H, br. s), 3.60–3.80 (1H, br), 4.09 (1H, br. s), 4.66 (1H, br. s), 5.00–5.20 (2H, m), 5.26 (1H, br. s), 7.20–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 393 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例143] (1S, 2R, 4S)–2–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸

ル) アミノ] - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 ベンジル エステル

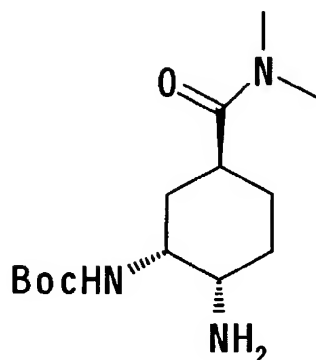


参考例 142 で得た化合物 (600 mg) とジメチルアミン 塩酸塩 (240 mg) を塩化メチレン (50 ml) に懸濁した後、適当量のテトラヒドロフランを加えて溶液とした。この溶液にトリエチルアミン (0.41 ml)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (422 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (338 mg) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液にジメチルアミン 塩酸塩 (480 mg) とトリエチルアミン (0.82 ml) を追加し、室温で更に 18 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、有機層を分離し、1 規定塩酸、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 47 → 2 : 23) で精製し標題化合物 (620 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20–1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.50–2.10 (4H, m), 2.60 (1H, br. t,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ ), 2.93 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.70 (1H, br. s), 4.14 (1H, br. s), 4.65 (1H, br. s), 5.00–5.30 (3H, m), 7.26–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z = 420$  ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 144] (1R, 2S, 5S) - 2 - アミノ - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

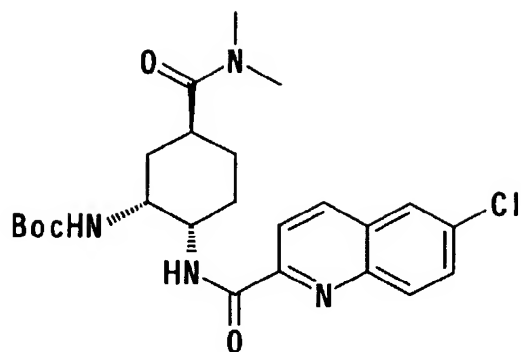


参考例 143 で得た化合物 (190 g) のメタノール (8000 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (57 g) を加え、水素 7 気圧下で 3 時間攪拌した。触媒をろ去した後、ろ液を減圧下に濃縮した。残渣にトルエンを加えて減圧濃縮した後、ヘキサン (2500 ml) を加えて固化し、ろ取、乾燥して標題化合物 (121 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.77 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.20–2.35 (1H, br), 2.63–2.74 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.02–3.11 (2H, m), 3.74–3.82 (1H, m), 4.88–5.00 (1H, br)

MS (ESI)  $m/z$ : 286 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 145] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (6 - クロロキノリン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル

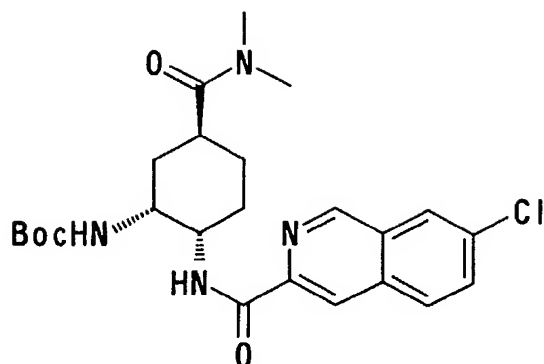


参考例 9 1 と同様の方法で参考例 1 4 4 で得た化合物および参考例 5 4 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 41 (9H, br), 1. 50–1. 70 (1H, m), 1. 75–1. 95 (2H, m), 1. 95–2. 25 (3H, m), 2. 65–2. 80 (1H, m), 2. 96 (3H, s), 3. 07 (3H, s), 4. 15–4. 30 (1H, m), 4. 30–4. 40 (1H, m), 4. 95 (1H, br), 7. 66 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 84 (1H, s), 8. 00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 19 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8. 30 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 1 4 6] (1R, 2S, 5S)–2–{ [(7-クロロキノリン–3-イル) カルボニル] アミノ} –5– [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

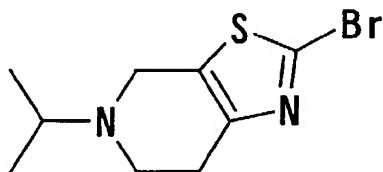


参考例 91 と同様の方法で参考例 144 で得た化合物および参考例 57 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–1.65 (10H, br), 1.75–1.90 (2H, m), 1.90–2.25 (3H, m), 2.65–2.90 (1H, br), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.20–4.30 (1H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.93 (1H, br), 7.68 (1H, m), 7.90 (1H, br), 7.99 (1H, s), 8.35–8.70 (2H, m), 9.01 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 147] 2-ブロモ-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン

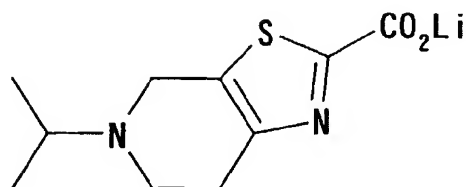


参考例 9 と同様にして、参考例 8 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.86 (4H, s), 2.89–3.00 (1H, m), 3.70 (2H, s).

[参考例 148] 5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [

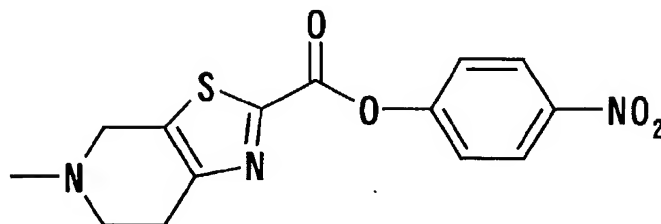
5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 10 と同様にして、参考例 147 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.05 (6H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 2.68–2.70 (2H, m), 2.75–2.77 (2H, m), 2.87–2.93 (1H, m), 3.66 (2H, s).

[参考例 149] 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 4-ニトロフェニル エステル

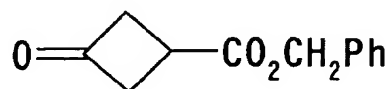


参考例 52 と同様にして、参考例 10 で得た化合物と p-ニトロフェノールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.55 (3H, s), 2.88 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.06–3.12 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.46 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.32 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 320 ( $M+H^+$ ).

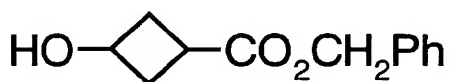
[参考例 150] 3-オキソシクロブタンカルボン酸 ベンジル エステル



3-オキシシクロブタンカルボン酸 (J. Org. Chem., 53巻, 3841-3843頁, 1981年) (995mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.0 ml) および臭化ベンジル (1.2 ml) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:6) にて精製し、標題化合物 (886mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.22-3.33 (3H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 5.19 (2H, s), 7.31-7.42 (5H, m).  
 $\text{MS (FAB)}$   $m/z$ : 205 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

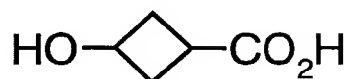
[参考例151] 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 ベンジル エステル



参考例150で得た化合物 (781mg) のテトラヒドロフラン (10 ml)、メタノール (0.5 ml) 混合溶液に、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム (76 mg) を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル:ヘキサン=1:2) にて精製し、標題化合物 (770mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13-2.27 (3H, m), 2.55-2.71 (3H, m), 4.14-4.23 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.28-7.39 (5H, m).  
 $\text{MS (FAB)}$   $m/z$ : 207 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

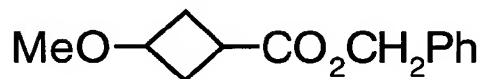
[参考例 1 5 2] 3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸



参考例 1 5 1 で得た化合物 (7 0 6 m g) のエタノール (1 0 m l) 溶液に、1 0 % パラジウム炭素 (1 0 8 m g) を加え室温で水素雰囲気下 2 時間攪拌した。触媒をセライトを用いてろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物 (3 9 9 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2. 0 0 – 2. 2 1 (2 H, m), 2. 4 1 – 2. 6 1 (3 H, m), 4. 0 1 – 4. 1 3 (1 H, m).

[参考例 1 5 3] 3-メトキシシクロブタンカルボン酸 ベンジル エステル



参考例 1 5 1 で得た化合物 (3 1 7 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (3. 0 m l) 溶液に、ヨウ化メチル (1 9 4  $\mu$  l)、酸化銀 (2 3 7 m g) を加え 4 5  $^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。反応液にヨウ化メチル (1 9 4  $\mu$  l)、酸化銀 (2 2 6 m g) をさらに加え 4 5  $^{\circ}\text{C}$  で 1 6 時間攪拌した。触媒をろ去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル: ヘキサン = 1 : 1 0) にて精製し、標題化合物 (1 5 2 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 1 4 – 2. 2 4 (2 H, m), 2. 4 4 – 2. 5 4 (2 H, m), 2. 5 9 – 2. 7 2 (1 H, m), 3. 2 1 (3 H, s), 3. 7 3 – 3. 8 1 (1 H, m), 5. 1 1 (2 H, s), 7. 2 2 – 7. 3 9 (5 H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 2 2 1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

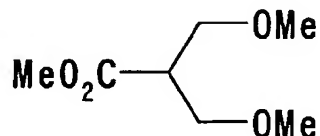
[参考例 1 5 4] 3-メトキシシクロブタンカルボン酸





参考例 1 5 2 と同様にして、参考例 1 5 3 で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 1 7–2. 2 7 (2 H, m), 2. 4 8–2. 5 8 (2 H, m), 2. 6 2–2. 7 3 (1 H, m), 3. 2 5 (3 H, s), 3. 7 6–3. 8 6 (1 H, m), 8. 6 0–9. 3 0 (1 H, br).

[参考例 1 5 5] 3-メトキシ-2-(メトキシメチル) プロピオン酸 メチル エステル



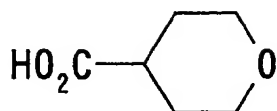
2-(プロモメチル) アクリル酸 メチル エステル (1. 0 ml) のメタノール (1 0 ml) 溶液に、ナトリウム メトキシド (1. 2 1 g) を加え 2 6 時間加熱還流した。反応液を冷却後ジエチルエーテルで希釈、沈殿物をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル エステル:ヘキサン=1:4) にて精製し、標題化合物 (7 2 6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 9 0–2. 9 6 (1 H, m), 3. 3 4 (6 H, s), 3. 5 7 (2 H, dd,  $J=9. 3, 5. 9 \text{ Hz}$ ), 3. 6 4 (2 H, dd,  $J=9. 3, 6. 6 \text{ Hz}$ ), 3. 7 3 (3 H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1 7 2. 7 1, 7 0. 3 1, 5 9. 9 1, 4 6. 4 9.

MS (ESI)  $m/z$ : 1 6 3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

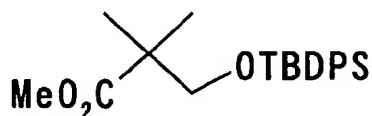
[参考例 1 5 6] テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸



テトラヒドロ-4H-ピラン-4, 4-ジカルボン酸 ジメチル エステル (4.04 g) に20%塩酸 (20 ml) を加え、19時間加熱還流した。反応液に水を加えジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサンで固化後、得られた固体をろ取、洗浄し標題化合物 (2.63 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75–1.95 (4H, m), 2.55–2.65 (1H, m), 3.40–3.52 (2H, m), 3.93–4.05 (2H, m).

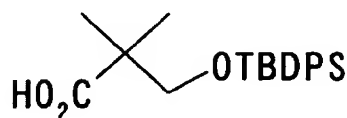
[参考例157] 3- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} -2, 2-ジメチルプロピオン酸 メチル エステル



参考例41と同様にして、2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロピオン酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.20 (6H, s), 3.64–3.68 (5H, m), 7.38–7.44 (6H, m), 7.63–7.65 (4H, m).

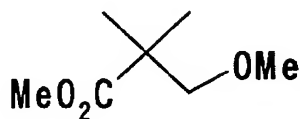
[参考例158] 3- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} -2, 2-ジメチルプロピオン酸



カリウム *tert*-ブトキシド (5.32 g) とジエチルエーテル (100 ml) からなる懸濁液に氷冷下、水 (0.24 ml) を加え 5 分間攪拌した。これに参考例 157 で得た化合物 (2.22 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、1 規定塩酸水溶液で酸性とし、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 6) にて精製し、標題化合物 (735 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.04 (9H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 1.22 (6H, s), 3.65 (2H, s), 7.36–7.45 (6H, m), 7.64–7.66 (4H, m).

[参考例 159] 3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピオン酸 メチル エステル



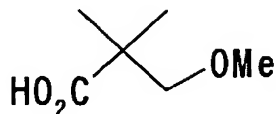
オイル懸濁の 60% 水素化ナトリウム (8.32 g)、テトラヒドロフラン (100 ml) からなる懸濁液に氷冷下、3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピオン酸 メチル エステル (25.0 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液を滴下し、60℃で 1 時間攪拌した。この反応液にヨウ化メチル (53.7 g) を加え、室温でさらに 2 時間攪拌した。水を注意深く加え、塩化メチレンで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた油状物を蒸留し、標題化合物 (12.8 g) を得た。

沸点 : 140–142℃ (常圧) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.19 (6H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 3.33 (3H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 3.38 (2H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 3.

6.9 (3H, d,  $J = 1.0$  Hz).

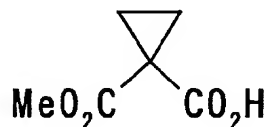
[参考例160] 3-メトキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸



参考例159で得た化合物を参考例158と同様に処理して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (6H, d,  $J = 0.7$  Hz), 3.38 (3H, d,  $J = 0.7$  Hz), 3.40 (2H, d,  $J = 0.7$  Hz).

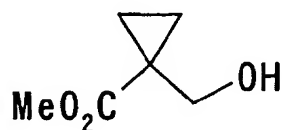
[参考例161] 1-(メトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸



1, 1-シクロプロパンジカルボン酸 ジメチル エステル (25 g) をメタノール (250 ml) に溶解し氷冷した。次いで、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (158 ml) を滴下し室温に戻し一晩攪拌した。メタノールを留去した後、クロロホルムにて洗浄、水層を氷冷し濃塩酸水にてpH2にし酢酸 エチル エステルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去し標題化合物 (16.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.76–1.80 (2H, m), 1.82–1.88 (2H, m), 3.79 (3H, s), 12.73 (1H, br).

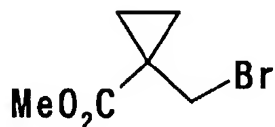
[参考例162] 1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル



参考例 161 で得た化合物 (9.0 g) およびトリエチルアミン (9.7 ml) をテトラヒドロフラン (180 ml) に溶解し -10℃ に冷却し、クロロギ酸イソブチル (9.1 ml) を滴下して 1 時間攪拌した。一方、水素化ホウ素ナトリウム (7.1 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) - 水 (25 ml) に溶解し、氷冷した。先の溶液を不溶物をろ去しながら滴下し同温にて 1 時間攪拌した。冷 10% クエン酸水溶液に反応液を注ぎ、酢酸 エチル エステルにて抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 9 ~ 2 : 1) にて精製し標題化合物 (4.25 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.87 - 0.93 (2H, m), 1.28 - 1.30 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.70 (3H, s).

[参考例 163] 1 - (ブロモメチル) シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル

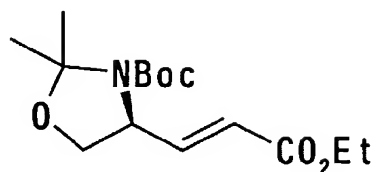


参考例 162 で得た化合物 (4.20 g) の塩化メチレン溶液 (168 ml) へ窒素雰囲気下に、室温にてトリフェニルホスフィン (10 g) および四臭化炭素 (16 g) を加え、2 分間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 19) にて精製し標題化合物 (2.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.00 - 1.05 (2H, m), 1.52 - 1.59 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.73 (3H, s).

[参考例 164] (4S) - 4 - [ (E) - 3 - エトキシ - 3 - オキソ - 1 - プロペニル ] - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 t

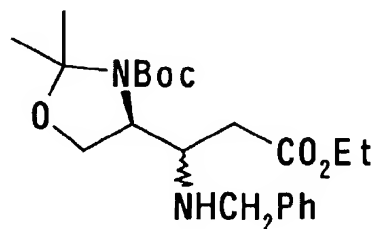
tert-ブチル エステル



(4R)-4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル (11.7 g)、(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン (20.7 g) およびトルエン (100 ml) からなる混合溶液を 100℃ で 18 時間加熱撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 8 : 1) にて精製し、標題化合物 (17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.43–1.56 (15H, m), 3.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.09 (1H, dd,  $J=9.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.11–4.23 (2H, m), 4.30–4.61 (1H, m), 5.83–6.02 (1H, m), 6.74–6.89 (1H, m).

[参考例 165] (4S)-4-[1-(ベンジルアミノ)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

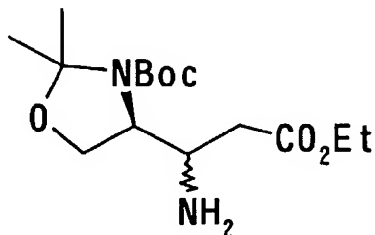


参考例 164 で得た化合物 (22.2 g)、ベンジルアミン (16 g) およびエタノール (100 ml) からなる混合溶液を 2 日間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エ

チル エステル＝8：1）にて精製し、標題化合物（26 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.42–1.63 (15H, m), 2.24–2.33 (0.5H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.63–2.74 (0.5H, m), 3.41–3.52 (1H, m), 3.67–3.80 (1H, m), 3.83 (2H, s), 3.89–4.00 (1H, m), 4.03–4.22 (4H, m), 7.23–7.45 (5H, m).

[参考例166] (4S)–4–(1–アミノ–3–エトキシ–3–オキソプロピル)–2, 2–ジメチル–1, 3–オキサゾリジン–3–カルボン酸 tert–ブチル エステル

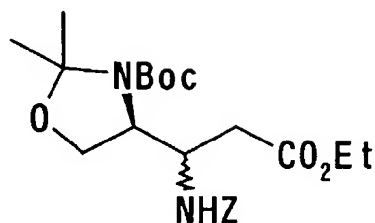


参考例165で得た化合物（13.6 g）のエタノール（200 ml）溶液に、10%パラジウム炭素（10 g）を加え、水素雰囲気下2日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（10.5 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (1.5H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.20 (1.5H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.32–1.50 (15H, m), 2.63–2.81 (2H, m), 3.22–3.34 (2H, m), 3.93 (1H, dd,  $J=10.0, 6.8\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.20–4.30 (1H, m).

[参考例167] (4S)–4–(1–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–3–エトキシ–3–オキソプロピル)–2, 2–ジメチル–1, 3–オ

キサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル

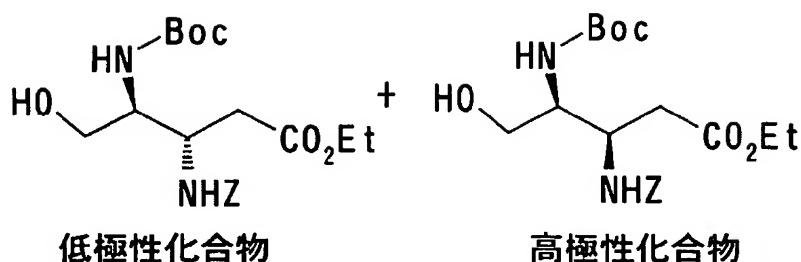


参考例 166 で得た化合物 (3.0 g) を 9% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (56 ml) に懸濁させ、氷冷下 N- (ベンジルオキシカルボニルオキシ) コハク酸イミド (2.3 g) のジオキサン (12 ml) 溶液を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水、10% クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、標題化合物 (3.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.48 (9H, s), 1.56 (6H, s), 2.40–2.51 (2H, m), 2.63–2.70 (2H, m), 3.92–4.04 (1H, m), 4.06–4.10 (2H, m), 4.14–4.22 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.30–7.43 (5H, m).

[参考例 168] (3S, 4S) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 5 - ヒドロキシ吉草酸 エチル エステル (低極性化合物) および (3R, 4S) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 5 - ヒドロキシ吉草酸 エチル エステル (高極性化合物)





参考例 167 で得た化合物 (30 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロ酢酸 (100 ml) を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン (100 ml) に溶解した。本溶液に、氷冷下トリエチルアミン (20 ml) および二炭酸ジ-tert-ブチル (19 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を順次滴下し、徐々に室温に戻しながら 4 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1) にて精製し、標題の低極性化合物 (7.6 g) および標題の高極性化合物 (10 g) を得た。

低極性化合物：

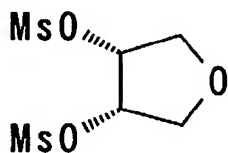
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.24 (3H, t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 1.42 (9H, s), 2.63 (2H, d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ ), 3.30–3.41 (1H, m), 3.50 (1H, t,  $J = 9.7 \text{ Hz}$ ), 3.65 (1H, t,  $J = 9.7 \text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J = 11.7 \text{ Hz}$ ), 3.90–4.00 (1H, m), 4.03–4.23 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.13–5.25 (1H, m), 5.79–6.02 (1H, m), 7.32–7.41 (5H, m).

高極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.22 (3H, t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 1.41 (9H, s), 2.50–2.70 (2H, m), 3.20–3.31 (1H, m), 3.43–3.51 (1H, m), 3.56–3.70 (1H, m), 3.

7.4 – 3.78 (1H, m), 4.00 – 4.19 (2H, m), 4.23 – 4.30 (1H, m), 4.78 – 4.89 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.56 – 5.67 (1H, m), 7.31 – 7.40 (5H, m).

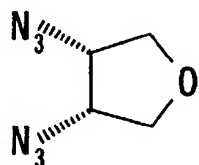
[参考例169] メタンスルホン酸 (3R, 4S) – 4 – [(メチルスルホニル) オキシ] テトラヒドロ – 3 – フラニル エステル



1, 4 – アンヒドロエリトリトール (5.0 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (12.0 ml) および塩化メタンスルホン酸 (3.6 ml) を順次滴下し加え、氷冷下10分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、10%塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (9.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.15 (6H, s), 3.99 (2H, dd,  $J=11.2, 2.5\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, dd,  $J=11.2, 4.6\text{ Hz}$ ), 5.10 – 5.20 (2H, m).

[参考例170] (3R, 4S) – 3, 4 – ジアジドテトラヒドロフラン

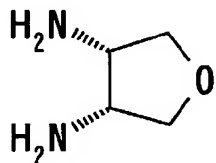


参考例169で得た化合物 (9.2 g) をN, N – ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (18 g) を加え、100℃にて18時間

加熱攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物（3.8 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.83 (2H, dd,  $J = 8.6, 2.0 \text{ Hz}$ ), 3.96–4.12 (4H, m).

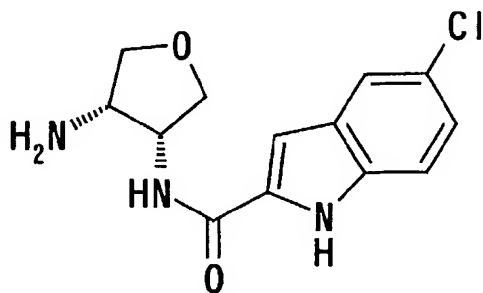
[参考例 171] (3R, 4S) - テトラヒドロ - 3, 4 - フランジアミン 2 塩酸塩



参考例 170 で得た化合物（3.8 g）をエタノール（50 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（1.0 g）を加え、水素雰囲気下 18 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液を加え塩酸塩とした後、エタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶し、標題化合物（2.0 g）を得た。

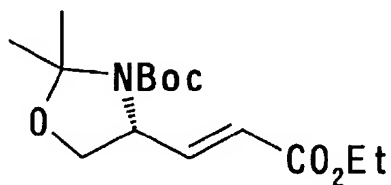
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.90 (2H, dd,  $J = 9.0, 3.7 \text{ Hz}$ ), 4.01–4.13 (4H, m), 8.84 (6H, s).

[参考例 172] N - [ (3R\*, 4S\*) - 4 - アミノテトラヒドロ - 3 - フラニル ] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミド



参考例 171 で得た化合物 (0.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、室温で 5-クロロインドール-2-カルボン酸 (0.29 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.2 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.6 g) を順次加え、50℃にて1日間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール (9：1) からなる混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=95：5) にて精製し、標題化合物 (0.2 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80–1.92 (1H, m), 3.62 (1H, dd,  $J=9.3, 4.2\text{ Hz}$ ), 3.68–3.80 (2H, m), 4.06 (1H, dd,  $J=9.3, 5.6\text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, dd,  $J=9.3, 6.8\text{ Hz}$ ), 4.36–4.52 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.24 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44–7.56 (1H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.41 (1H, s).

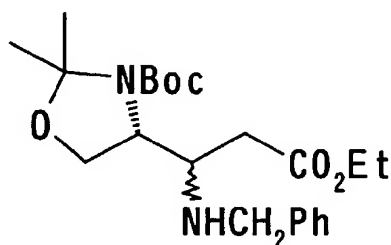
[参考例 173] (4R)-4-[(E)-3-エトキシ-3-オキソ-1-プロペニル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 164 と同様にして、(4S)-4-ホルミル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.40–1.60 (15H, m), 3.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 4.09 (1H, dd,  $J=9.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.11–4.21 (2H, m), 4.32–4.64 (1H, m), 5.78–6.01 (1H, m), 6.67–6.89 (1H, m).

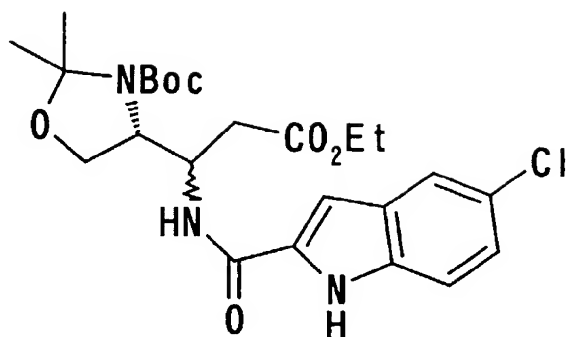
[参考例174] (4R)-4-[1-(ベンジルアミノ)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例165と同様にして、参考例173で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.40–1.61 (15H, m), 2.21–2.32 (0.5H, m), 2.40–2.51 (1H, m), 2.61–2.72 (0.5H, m), 3.43–3.50 (1H, m), 3.67–3.80 (1H, m), 3.83 (2H, s), 3.90–4.03 (1H, m), 4.04–4.22 (4H, m), 7.20–7.40 (5H, m).

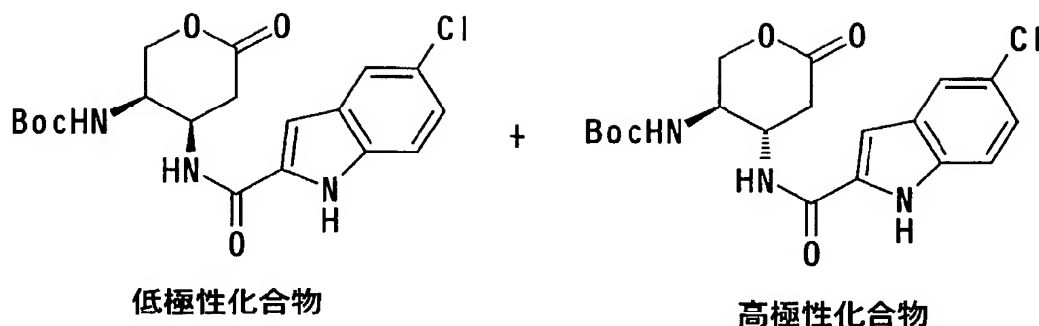
[参考例175] (4R)-4-(1-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 166 と同様にして、参考例 174 で得た化合物を接触還元してベンジル基を除去した後、参考例 172 と同様にして、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (1.5H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.25 (1.5H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.50 (4.5H, s), 1.54 (4.5H, s), 1.62 (6H, s), 2.50–2.70 (1.5H, m), 2.86 (0.5H, dd,  $J=16.4, 5.5\text{ Hz}$ ), 3.80–3.90 (0.5H, m), 4.00–4.31 (5H, m), 4.41–4.67 (0.5H, m), 6.85 (0.5H, s), 6.87 (0.5H, s), 7.10–7.20 (1H, m), 7.34 (0.5H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (0.5H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (0.5H, s), 7.63 (0.5H, s), 7.88 (0.5H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.54 (0.5H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.40 (0.5H, s), 9.54 (0.5H, s).

[参考例 176] (3R, 4R)–4–{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (低極性化合物) および (3R, 4S)–4–{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (高極性化合物)



参考例 175 で得た化合物 (1.0 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.0 ml) を加え、4 時間攪拌した。反応液にクエン酸を加え pH 4.0 に調整し、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をメタノール (50 ml) に溶解し、トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.1 g) を加え 18 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 99 : 1) にて精製し、標題の低極性化合物 (0.3 g) および高極性化合物 (0.3 g) を得た。

低極性化合物：

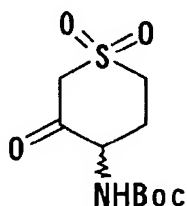
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 2.70 (1H, dd,  $J = 16.5, 4.9 \text{ Hz}$ ), 2.85 (1H, dd,  $J = 16.5, 4.6 \text{ Hz}$ ), 3.50–3.61 (1H, m), 3.71–3.81 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 5.30 (1H, d,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, s).

高極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (9H, s), 2.75 (1H, dd,

$J = 16.5, 4.9 \text{ Hz}$ ),  $2.82$  (1H, dd,  $J = 16.5, 4.6 \text{ Hz}$ ),  $3.41 - 3.52$  (2H, m),  $3.71 - 3.82$  (1H, m),  $3.85 - 3.94$  (1H, m),  $5.03$  (1H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ),  $6.99$  (1H, s),  $7.22 - 7.31$  (1H, m),  $7.34$  (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $7.61$  (1H, d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ),  $7.83$  (1H, d,  $J = 9.3 \text{ Hz}$ ),  $9.28$  (1H, s).

[参考例 177] 1, 1, 3, -トリオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニン スルホンメチル エステル (60.2 g) のテトラヒドロフラン (900 ml) 溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却し、0.5 M カリウムビス(トリメチルシリル) アミド (トルエン溶液、900 ml) を滴下後、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2 時間、室温で 4 時間半攪拌した。1 M 塩化アンモニウム水溶液を加え、攪拌した。反応液を分離後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、生じた固体をろ取することにより、標題化合物 (12.4 g) を得た。先に分離した水層を酢酸エチル エステルで 2 回抽出し、有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。さらに、洗浄に使った水層を合わせ、再度酢酸エチル エステルで抽出、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。酢酸エチル エステル抽出液を合わせ、乾燥後減圧下に濃縮して、標題化合物 (27.7 g) を得た (標題化合物の全量: 40.1 g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $1.45$  (9H, s),  $1.85 - 1.96$  (1H, m),  $2.76 - 2.78$  (1H, m),  $3.34 - 3.46$  (2H, m),



4. 05 (1H, dd,  $J=13.5, 3.7$  Hz), 4. 14 (1H, d,  $J=13.5$  Hz), 4. 38–4. 44 (1H, m), 5. 46 (1H, br).  
MS (ESI)  $m/z$ : 262 (M-H)<sup>-</sup>.

[参考例178] (3R\*, 4R\*)-3-ヒドロキシ-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

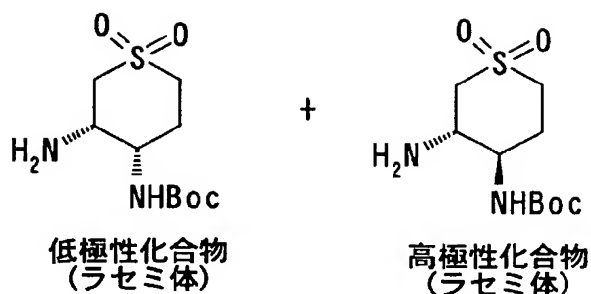


参考例177で得た化合物 (10. 1 g) のメタノール (200 ml) 懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (2. 17 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸 エチル エステルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分離後、水層を酢酸 エチル エステルで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、標題化合物 (9. 96 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 44 (9H, s), 2. 21–2. 36 (2H, m), 3. 03–3. 17 (2H, m), 3. 26–3. 28 (2H, m), 3. 77–3. 80 (2H, m), 4. 26–4. 28 (1H, m), 5. 05–5. 07 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 264 [(M-H)<sup>-</sup>].

[参考例179] (3R\*, 4R\*)-3-アミノ-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (低極性化合物) および (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (高極性化合物)



参考例 178 で得た化合物 (9.66 g) とトリフェニルホスフィン (10.5 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (6.96 g) を加え、室温で 4 時間半撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加え、生じた固体をろ取した。ろ取した固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 7 : 3) にて精製し、1,1-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステルを含む混合物 (7.25 g) を無色固体として得た。さらに、母液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 7 : 3) にて精製し、1,1-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロチオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステルを含む混合物 (9.18 g) を無色固体として得た (全量：16.4 g)。得られた混合物をジオキサン (60 ml) に溶解し、28%アンモニア水 (60 ml) を加え、封管中 60℃で 4 時間半撹拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮した。ジオキサンを留去後、塩化メチレンで 5 回抽出した。有機層を合わせ、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 96 : 4) にて分離、精製することにより、標題の低極性化合物 (2.31 g) および高極性化合物 (4.31 g) を得た。

低極性化合物：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (9H, s), 2.14–2.28 (2H, m), 3.01–3.08 (3H, m), 3.23 (1H, dd,  $J = 13$ ).

8, 3.9 Hz), 3.47–3.49 (1H, m), 3.71–3.76 (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

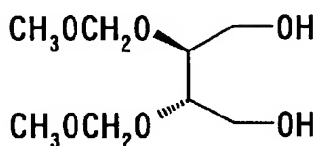
MS (ESI)  $m/z$ : 265 ( $M+H^+$ ).

高極性化合物:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.94–2.01 (1H, m), 2.37–2.44 (1H, m), 2.91 (1H, dd,  $J=11.2, 14.1$  Hz), 3.04–3.07 (2H, m), 3.12–3.19 (1H, m), 3.26–3.30 (1H, m), 3.39–3.42 (1H, m), 4.62 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 265 ( $M+H^+$ ).

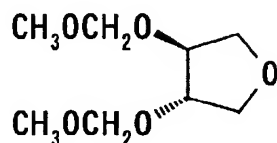
[参考例180] (2S, 3S)–2, 3–ビス(メトキシメトキシ)–1, 4–ブタンジオール



L–酒石酸ジエチル (8.6 g)、ジイソプロピルエチルアミン (40 ml) および塩化メチレン (40 ml) からなる混合溶液に、氷冷下クロロメチルメチルエーテル (4.8 ml) を滴下し加え、徐々に室温に戻しながら18時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸 エチル エステルで希釈し、10%塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解した。水素化リチウムアルミニウム (2.2 g) のテトラヒドロフラン懸濁液に、氷冷下上記溶液を滴下し加え、氷冷下2時間攪拌した。氷冷下、10%硫酸水素ナトリウム水溶液を注意深く加え1時間攪拌後、飽和食塩水で希釈し、酢酸 エチル エステルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (3.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55–1.64 (2H, m), 3.44 (6H, s), 3.70–3.81 (6H, m), 4.70 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 4.76 (2H, d,  $J=6.9$  Hz).

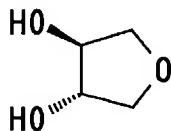
[参考例181] (3S, 4S)–3, 4–ビス(メトキシメトキシ)テトラヒドロフラン



参考例180で得た化合物(3.0g)、トリフェニルホスフィン(4.5g)、テトラヒドロフラン(10ml)およびトルエン(40ml)からなる混合溶液に、アゾジカルボン酸 ジエチル(2.64ml)を滴下し加え、室温で4日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にヘキサン：ジエチルエーテル(1：1)からなる混合溶媒(160ml)を加え、3時間攪拌後析出した不溶物をろ去した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸 エチル エステル=4：1)にて精製し、標題化合物(1.95g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.38 (6H, s), 3.80 (2H, dd,  $J=9.2, 1.7$  Hz), 4.00 (2H, dd,  $J=9.2, 4.4$  Hz), 4.23 (2H, dd,  $J=4.4, 1.7$  Hz), 4.67 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 4.71 (2H, d,  $J=6.9$  Hz).

[参考例182] (3S, 4S)テトラヒドロ–3, 4–フランジオール

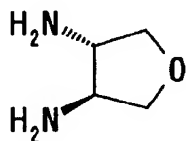


参考例181で得た化合物(1.95g)のメタノール(6.0ml)溶液に、濃塩酸(2.1ml)を加え、18時間攪拌した。反応液を濃縮、得られた残渣

をクロロホルムで希釈し、炭酸カリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標題化合物（0.52 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77 (2H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.73 (2H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, dd,  $J=10.2, 3.7\text{ Hz}$ ), 4.18–4.34 (2H, m).

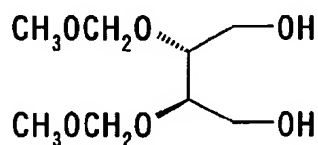
[参考例183] (3S, 4S) テトラヒドロ-3, 4-フランジアミン



参考例182で得た化合物から、参考例169～171に記載の方法と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35–1.46 (4H, m), 3.19 (2H, dd,  $J=5.6, 4.1\text{ Hz}$ ), 3.50 (2H, dd,  $J=9.0, 4.1\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, dd,  $J=9.0, 5.6\text{ Hz}$ ).

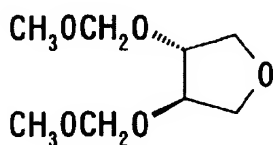
[参考例184] (2R, 3R)-2, 3-ビス(メトキシメトキシ)-1, 4-ブタンジオール



参考例180と同様にして、D-酒石酸ジエチルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ : 鏡像体である参考例180と一致。

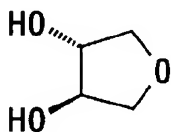
[参考例185] (3R, 4R)-3, 4-ビス(メトキシメトキシ)テトラヒドロフラン



参考例 181 と同様にして、参考例 184 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  : 鏡像体である参考例 181 と一致。

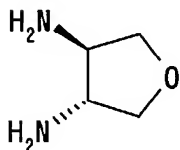
[参考例 186] (3R, 4R) テトラヒドロ-3, 4-フランジオール



参考例 182 と同様にして、参考例 185 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  : 鏡像体である参考例 182 と一致。

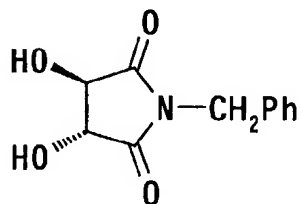
[参考例 187] (3R, 4R) テトラヒドロ-3, 4-フランジアミン



参考例 183 と同様にして、参考例 186 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  : 鏡像体である参考例 183 と一致。

[参考例 188] (3R, 4R) -1-ベンジル-3, 4-ジヒドロキシー-2, 5-ピロリジンジオン

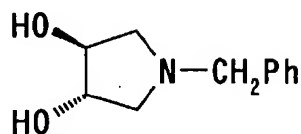


L-酒石酸 (30 g) およびベンジルアミン (22 ml) をキシレン (150 ml) に加えディーンスターク脱水装置を用い 150℃ にて 3 時間加熱還流した。反応液を一晩放冷後、結晶をろ取しアセトンにて洗浄した。得られた粗体をエタノールから再結晶することにより標題化合物 (23.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 4.36–4.40 (2H, m), 4.55

(each 1H, AB type d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 6.26–6.30 (2H, m), 7.25–7.35 (5H, m).

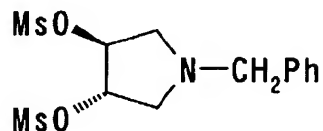
[参考例189] (3S, 4S)–1–ベンジル–3, 4–ピロリジンジオール



参考例188で得た化合物(11g)をテトラヒドロフラン(110ml)に溶解し氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(5.69g)を少しずつ加えた。室温に昇温し1時間さらに一晩加熱還流した。放冷後、氷冷し水(5.7ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液(5.7ml)、水(17.1ml)の順に加え室温に戻し1時間攪拌した。析出物をセライトろ過し母液を濃縮後、酢酸エチルエステルより再結晶することにより標題化合物(6.35g)を得た。

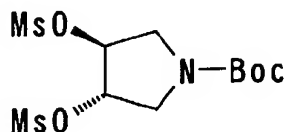
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40–2.44 (2H, m), 2.88–2.92 (2H, m), 3.58 (each 1H, AB type d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 7.25–7.34 (5H, m).

[参考例190] メタンスルホン酸 (3S, 4S)–1–ベンジル–4–[(メチルスルホニル)オキシ]ピロリジニル エステル



参考例169と同様にして、参考例189で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.76 (2H, dd,  $J=11, 4.6\text{ Hz}$ ), 3.08 (6H, s), 3.64 (2H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 3.68–3.75 (2H, m), 5.12–5.15 (2H, m), 7.27–7.35 (5H, m).

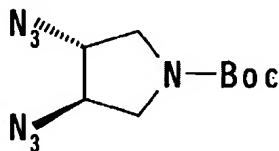
[参考例 191] (3S, 4S) - 3, 4 - ビス [ (メチルスルホニル) オキシ ] - 1 - ピロリジンカルボン酸 tert - ブチル エステル



参考例 190 で得た化合物 (1.57 g) を 1, 2 - ジクロロエタン (16 ml) に溶かし室温にて、クロロギ酸 1 - クロロエチル (0.73 ml) を加え 4 時間加熱還流した。溶媒を減圧下、留去した後、得られた残渣にメタノール (16 ml) を加え 1 時間加熱還流し放冷、濃縮、酢酸 エチル エステルより結晶をろ取することにより (3S, 4S) - 3, 4 - ビス - [ (メチルスルホニル) オキシ ] ピロリジン 塩酸塩 (1.30 g) を無色結晶として得た。得られた塩酸塩およびトリエチルアミン (1.40 ml) の塩化メチレン (26 ml) 溶液に、二炭酸ジ - tert - ブチル (1.15 ml) を加え室温にて一晩攪拌した。濃縮後、酢酸 エチル エステルにて希釈し水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 9 ~ 1 : 1) にて精製し標題化合物 (1.40 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 3.12 (6H, s), 3.70 - 3.73 (2H, m), 3.79 (1H, d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ ), 3.82 (1H, d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ ), 5.19 (2H, br).

[参考例 192] (3R, 4R) - 3, 4 - ジアジド - 1 - ピロリジンカルボン酸 tert - ブチル エステル

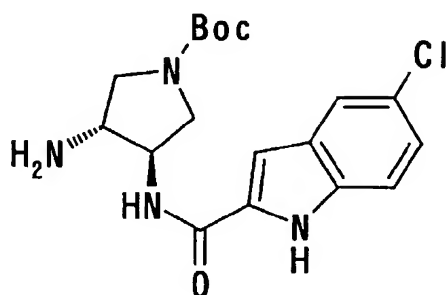


参考例 170 と同様にして、参考例 191 で得た化合物から標題化合物を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 3.37–3.46 (2H, m), 3.64–3.71 (2H, m), 3.96 (2H, t,  $J=3.2$  Hz).

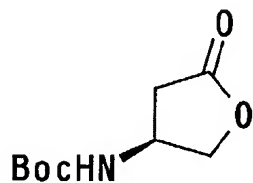
[参考例193] (3R, 4R)–3–アミノ–4–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン–1–カルボン酸 tert–ブチル エステル



参考例171および172に記載の方法と同様にして、参考例192で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 2.95–3.00 (1H, m), 3.09–3.13 (1H, m), 3.52 (1H, dd,  $J=10, 6.5$  Hz), 3.68 (1H, dd,  $J=10, 7.8$  Hz), 4.04–4.09 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J=6.5$  Hz), 11.77 (1H, br).

[参考例194] (3S)–5–オキソテトラヒドロ–3–フラニルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

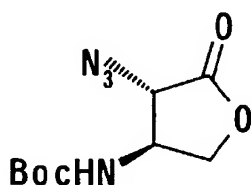


(3S)–(–)–テトラヒドロ–5–オキソ–3–フラニルカルバミン酸 ベ

ンジル エステル (3.3 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.1 g) および10%パラジウム炭素 (0.4 g) を加え、水素雰囲気下1日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=4：1) にて精製し、標題化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 2.45 (1H, dd,  $J=17.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 2.86 (1H, dd,  $J=17.8, 7.3\text{ Hz}$ ), 4.12–4.23 (1H, m), 4.54–4.62 (2H, m), 4.85–4.95 (1H, m).

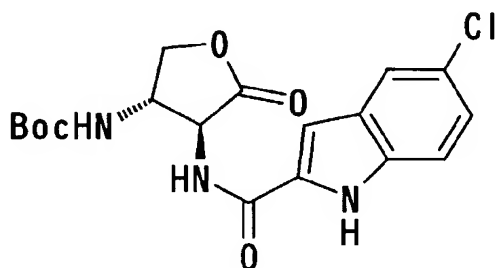
[参考例195] (3S, 4S) -4-アジド-5-オキソテトラヒドロ-3-フラニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例194で得た化合物 (0.87 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  にて1Mリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン溶液、8.65 ml) を滴下し30分間攪拌した。ついで、p-トルエンスルホニルアジド (1.02 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、5分間攪拌後、トリメチルクロロシラン (1.7 ml) を加え、徐々に室温に戻しながら2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、10%塩酸水溶液、5%飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=4：1) にて精製し、標題化合物 (0.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 4.09 (1H, dt,  $J=15.3, 7.6\text{ Hz}$ ), 4.12–4.23 (1H, m), 4.37–4.50 (1H, m), 4.54 (1H, dd,  $J=9.0, 7.6\text{ Hz}$ ), 4.81–4.90 (1H, m).

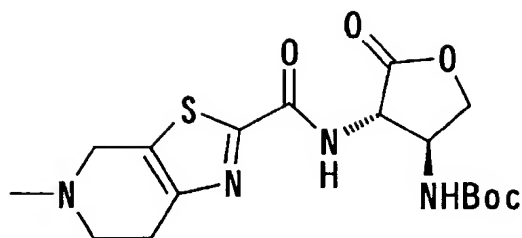
[参考例196] (3S, 4S)–4–{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–5-オキソテトラヒドロ-3-フラニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例90および91に記載の方法と同様にして、参考例195で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 4.01–4.13 (1H, m), 4.20–4.36 (1H, m), 4.78–4.93 (2H, m), 6.15 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.03–7.11 (1H, m), 7.20–7.28 (1H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 9.27 (1H, s).

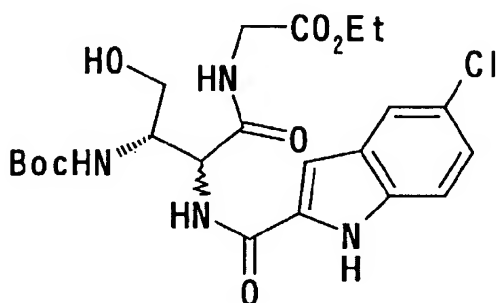
[参考例197] (3S, 4S)–4–{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}–5-オキソテトラヒドロ-3-フラニルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 90 と同様にして、参考例 195 で得た化合物から (3 S, 4 S) - 4 - アミノ - 5 - オキソテトラヒドロ - 3 - フラニルカルバミン酸 tert - ブチル エステルを得た後、参考例 91 の反応条件に準じて、参考例 10 で得た化合物を反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.79–3.02 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.03–4.12 (1H, m), 4.21–4.36 (1H, m), 4.80–4.95 (2H, m), 6.14–6.24 (1H, m), 7.76–7.85 (1H, m).

[参考例 198] 2 - [ ( (3 S) - 3 - [ (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} - 4 - ヒドロキシブタノイル) アミノ] 酢酸 エチル エステル

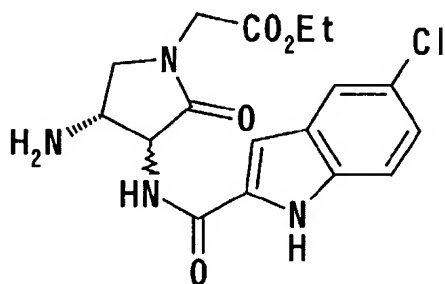


参考例 196 で得た化合物 (0.4 g)、グリシン エチル エステル 塩酸塩 (1.0 g)、トリエチルアミン (1.0 ml) をエタノール (20 ml) に加え、60℃で18時間加熱攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、10%

クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝９８：２）にて精製し、標題化合物（０．３１ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．１７（３Ｈ，ｔ， $J=7.0\text{Hz}$ ），１．３４（６Ｈ，ｓ），１．３６（３Ｈ，ｓ），３．５１－３．６３（０．６Ｈ，ｍ），３．７２－３．８０（２Ｈ，ｍ），４．０６（２Ｈ，ｑ， $J=7.0\text{Hz}$ ），４．１１－４．２３（１．４Ｈ，ｍ），４．６７－４．８２（１Ｈ，ｍ），４．８５－４．９１（１Ｈ，ｍ），６．４８（０．４Ｈ，ｄ， $J=9.5\text{Hz}$ ），６．８０（０．６Ｈ，ｄ， $J=9.5\text{Hz}$ ），７．１０－７．２２（２Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｄ， $J=8.8\text{Hz}$ ），７．７２（０．４Ｈ，ｄ， $J=2.0\text{Hz}$ ），７．７３（０．６Ｈ，ｄ， $J=2.0\text{Hz}$ ），８．２３－８．３１（０．６Ｈ，ｍ），８．３４－８．４１（０．４Ｈ，ｍ），８．４３－８．５０（１Ｈ，ｍ），１１．８３（１Ｈ，ｓ）．

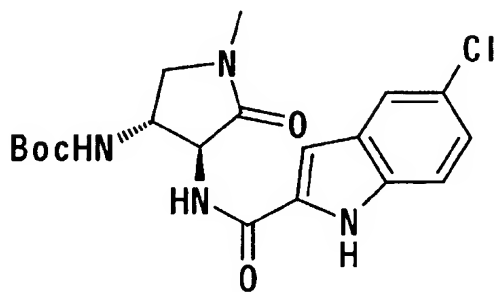
〔参考例１９９〕 ２－（（４Ｒ）－４－アミノ－３－{〔（５－クロロインドール－２－イル）カルボニル〕アミノ}－２－オキソピロリジン－１－イル）酢酸エチル エステル 塩酸塩



参考例１８１に記載の反応条件を用いて参考例１９８で得た化合物をピロリドン誘導体に変換後、参考例６９と同様にしてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を除去して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.23 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.31–3.40 (0.6H, m), 3.57 (0.4H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 3.90–4.23 (4H, m), 4.42 (0.6H, dd,  $J=12.0, 6.1\text{ Hz}$ ), 4.50–4.60 (0.4H, m), 4.62 (0.6H, dd,  $J=12.0, 3.9\text{ Hz}$ ), 5.12–5.23 (0.4H, m), 7.17 (0.4H, s), 7.20 (0.4H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (0.6H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (0.6H, s), 7.44 (0.4H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.50 (0.6H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.20–8.33 (1H, m), 8.71–8.94 (3.6H, m), 9.22–9.35 (0.4H, m), 11.97 (0.4H, s), 12.44 (0.6H, s).

[参考例200] (3R, 4S)–4–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–1–メチル–5–オキソピロリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

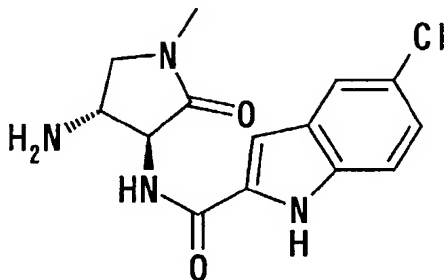


参考例198と同様にして参考例196で得た化合物とメチルアミン(40%メタノール溶液)との反応で得た化合物を参考例181と同様の条件で処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 2.90 (3H, s), 4.26 (1H, br. s), 4.36 (2H, m), 4.51–4.52 (1

H, m), 5.35 (1H, br. s), 6.95–6.99 (2H, m), 7.22–7.32 (3H, m), 7.63 (1H, s), 8.95 (1H, br. s)

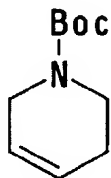
[参考例201] N-[(3S, 4R)-4-アミノ-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド



参考例69と同様にして、参考例200で得た化合物を処理して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.95 (3H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3.91–3.93 (1H, m), 4.19 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, dd,  $J=11, 1.7\text{ Hz}$ ), 4.48 (1H, dd,  $J=11, 2.0\text{ Hz}$ ), 6.90–6.97 (2H, m), 7.21–7.33 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, s)

[参考例202] 3, 6-ジヒドロ-1(2H)-ピリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル

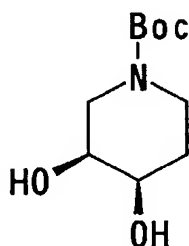


1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (2.50 g) と10%炭酸ナトリウム水溶液 (3.0 ml) の混合物に、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.55 g) を加え室温にて20時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸 エチル エステ

ルで抽出した。有機層を0.5規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、標題化合物(5.08g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 2.12 (2H, br. s), 3.48 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, br. s), 5.60 (1H, br. s), 5.78–5.90 (1H, m).

[参考例203] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジヒドロキシー1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル

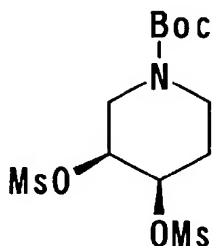


参考例202で得た化合物(18.45g)をアセトニトリル(200ml)に溶解し、水(38ml)、0.039モル四酸化オスミウム水溶液(82ml)、N-メチルモルホリン N-オキシド(23.13g)を加え、室温にて17時間攪拌した。過剰の酸化剤を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を水、0.5規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=1:3)で精製し、標題化合物(15.0g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.60–1.73 (1H, m), 1.77–1.90 (1H, m), 2.68 (1H, br. s), 2.80–3.20 (1H, br), 3.22–3.32 (1H, m), 3.42 (1H, dd,  $J=14.3, 3.4\text{ Hz}$ ), 3.50–3.62 (2H, m), 3.77 (1H, br s), 3.81–3.92 (1H, m).

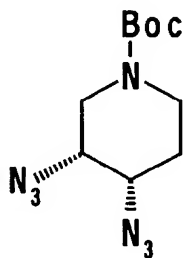


[参考例204] (3R\*, 4S\*)-3,4-ビス[(メチルスルホニル)オキシ]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル



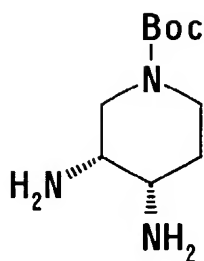
参考例169と同様にして、参考例203で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.85–1.97 (1H, m), 2.08–2.20 (1H, m), 3.00–4.20 (4H, m), 3.12 (6H, s), 4.85 (1H, br. s), 4.94 (1H, br. s).

[参考例205] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジアジド-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例170と同様にして、参考例204で得た化合物から標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.70–1.80 (1H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 3.05–4.00 (6H, m).

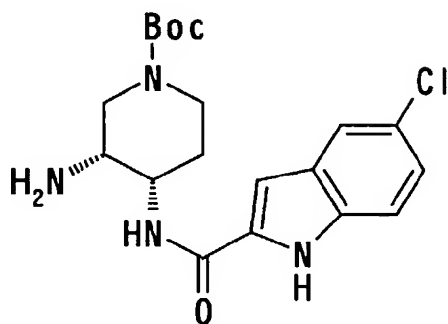
[参考例206] (3R\*, 4S\*)-3,4-ジアミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 171 と同様にして、参考例 205 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.48–1.60 (2H, m), 1.80–2.10 (4H, br), 2.85–2.91 (2H, m), 2.97 (1H, br. s), 3.09 (1H, dd,  $J=13.6$ , 2.7 Hz), 3.74 (1H, dd,  $J=13.6$ , 4.2 Hz), 3.81 (1H, s).

[参考例 207] (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル

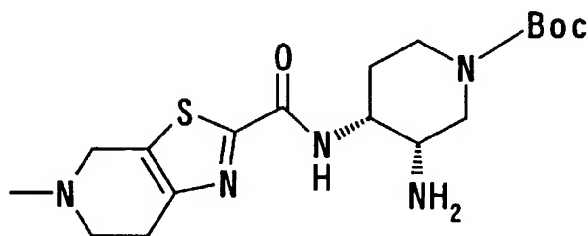


参考例 206 で得た化合物 (3.23 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶かし、トリエチルアミン (2.08 ml) と参考例 52 で得た化合物 (3.80 g) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=2

0 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、標題化合物 (2.70 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.58 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.75–1.90 (1H, m), 2.95 (1H, br. s), 2.98–3.05 (1H, m), 3.19–3.28 (1H, m), 3.74 (1H, dd,  $J=19.5, 15.4\text{ Hz}$ ), 3.79 (1H, br. s), 4.04–4.12 (1H, m), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, br. d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, s).

[参考例208] (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジincarボン酸 t-ブチル エステル

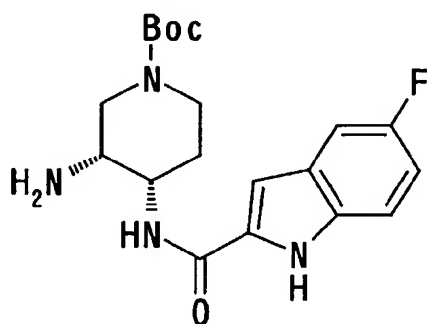


参考例206で得た化合物 (3.23 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.08 ml) を加えた。次いで、参考例149で得た化合物 (3.83 g) を加え、室温下3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1~5:1) で分離し、標題化合物 (2.27 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30–1.62 (3H, m), 1.47 (9

H, s), 1.78–1.88 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.81 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 2.85–2.98 (3H, m), 3.00–3.15 (2H, m), 3.71 (2H, s), 3.80–4.15 (3H, m), 7.79 (1H, br. s).

[参考例209] (3R\*, 4S\*)-3-アミノ-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル エステル

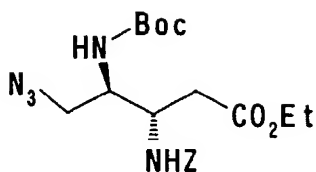


参考例172と同様にして、参考例206で得た化合物と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40–1.70 (3H, m), 1.48 (9H, s), 2.79–2.92 (1H, m), 2.99–3.14 (1H, m), 4.00–4.23 (3H, m), 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, t d,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.07–7.20 (1H, br), 7.27 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=9.0, 4.4$  Hz), 9.25–9.50 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 377 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例210] (3S, 4R)-5-アジド-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]吉草酸エチル エステル

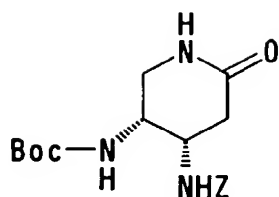


参考例 168 で得た (3S, 4S) - 化合物 (低極性化合物) (7.1 g) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (4.80 ml) および塩化メタンスルホニル (1.55 ml) を順次滴下し、氷冷下 30 分間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、メタンスルホニル体 (9.20 g) を得た。得られたメタンスルホニル体、アジ化ナトリウム (5.64 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) からなる混合溶液を、80℃で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し標題化合物 (5.42 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 2.56–2.68 (2H, m), 3.48–3.60 (2H, m), 3.88–3.97 (1H, m), 4.04–4.20 (3H, m), 4.88–4.97 (1H, br), 5.10 (2H, s), 5.60–5.75 (1H, br), 7.30–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 436 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 211] (4S, 5R) - 5 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - オキソピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 ベンジル エステル

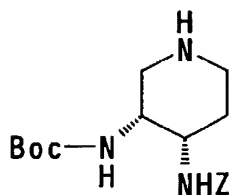


参考例 210 で得た化合物 (5.42 g) のエタノール (150 ml)、テトラヒドロフラン (10.0 ml) 混合溶液に、リンドラ触媒 (2.71 g) を加え、水素雰囲気下 3 時間攪拌した後、窒素条件下 14 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液とし、トリエチルアミン (3.0 ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌を行った。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、10% クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 25 : 1) にて精製し、標題化合物 (2.50 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.30–2.50 (1H, br), 2.65–2.90 (1H, br), 3.15–3.30 (1H, br), 3.35–3.65 (1H, br), 4.00–4.25 (2H, br), 5.11 (2H, s), 5.55–5.60 (1H, br), 5.65–5.90 (1H, br), 6.25–6.55 (1H, br), 7.28–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

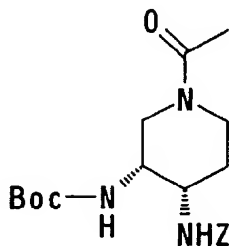
[参考例 212] (3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピペリジン–4–イルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例 2 1 1 で得た化合物 (2. 4 9 g) のテトラヒドロフラン (7 0 m l) 溶液に、氷冷下 1 モルボラン・テトラヒドロフラン錯体 (テトラヒドロフラン溶液、3 4. 0 m l) を滴下し、徐々に室温に戻しながら 2 0 時間攪拌した。反応液にメタノール (1 0 0 m l) を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に、エタノール (4 5 m l)、水 (5 m l)、およびトリエチルアミン (1 0 m l) を加え、2 4 時間加熱還流を行った。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水=7：3：1, 下層) にて精製し、標題化合物 (1. 6 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 4 (9H, s), 1. 6 5–1. 7 2 (2 H, m), 2. 6 7 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2. 8 2 (12 H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2. 9 0–3. 1 0 (1H, br), 3. 6 0–3. 8 0 (2 H, m), 3. 9 0–4. 0 0 (1H, m), 5. 0 0–5. 2 0 (2 H, m), 5. 4 0–5. 6 0 (2 H, br), 7. 2 5–7. 7 4 (5 H, m).  
 $\text{MS (FAB)}$   $m/z$ : 3 5 0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2 1 3] (3 R, 4 S) – 1 – アセチル – 4 – { [ (ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } ピペリジン – 3 – イルカルバミン酸 tert – ブチル エステル

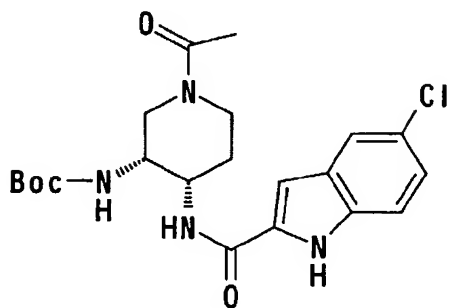


参考例 2 1 2 で得た化合物を、塩化メチレン中トリエチルアミン存在下に塩化アセチルと反応させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 4 4 (9H, s) , 1. 8 5 – 2. 1 5 (2H, m) , 2. 0 7 (1. 5H, s) , 2. 1 4 (1. 5H, s) , 2. 7 5 – 2. 9 0 (1H, m) , 3. 1 0 – 3. 2 0 (0. 5H, m) , 3. 2 5 – 3. 3 5 (0. 5H, b r. d,  $J=14. 2\text{Hz}$ ) , 3. 6 5 – 4. 0 5 (3H, m) , 4. 3 8 – 4. 4 7 (0. 5H, b r. d,  $J=13. 0\text{Hz}$ ) , 4. 5, 4 – 4. 6 3 (0. 5H, m) , 4. 6 9 – 4. 8 3 (1H, b r) , 4. 9 8 – 5. 2 0 (2. 5H, m) , 5. 9 0 – 6. 0 5 (0. 5H, b r) , 7. 3 0 – 7. 4 0 (5H, m) .

MS (ESI)  $m/z$  : 392 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[参考例 2 1 4] (3R, 4S) – 1 – アセチル – 4 – { [(5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン – 3 – イルカルバミン酸 tert – ブチル エステル



参考例 2 1 3 で得た化合物 (745mg) のエタノール (50ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (532mg) を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。セライトろ過により不溶物を除去後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を 5 – クロロインドール – 2 – カルボン酸 (467mg) で参考例 6 8 と同様に処理して、標題化合物 (650mg) を得た。

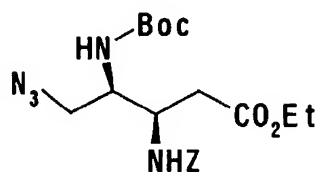
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 5 2 (9H, s) , 1. 6 0 – 1. 8 0 (2



H, m), 2.12 (1H, s), 2.16 (2H, s), 2.30–2.45 (0.5H, m), 2.67–2.82 (0.3H, m), 2.89 (0.7H, d,  $J=13.7$  Hz), 3.23 (0.7H, t,  $J=12.9$  Hz), 3.37 (0.3H, d,  $J=13.7$  Hz), 3.81–3.95 (1H, m), 4.05–4.33 (2H, m), 4.62–4.72 (0.3H, br), 4.77 (0.7H, d,  $J=13.7$  Hz), 5.10–5.27 (1H, m), 6.81 (0.3H, br. s), 6.85 (0.7H, s), 7.21 (1H, br. d,  $J=8.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (0.3H, br. s), 7.61 (0.7H, s), 8.55–8.65 (0.5H, br), 9.43–9.53 (0.7H, br), 9.60–9.70 (0.3H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 435 ( $M+H^+$ ).

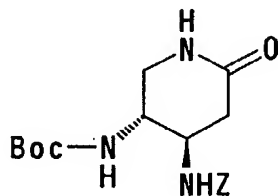
[参考例215] (3R, 4R)–5–アジド–3–{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}–4–[(tert–ブトキシカルボニル)アミノ]吉草酸エチル エステル



参考例210と同様にして、参考例168で得た(3R, 4S)–化合物(高極性化合物)から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=6.6$  Hz), 1.42 (9H, s), 2.51–2.63 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.84–3.92 (1H, m), 4.03–4.23 (3H, m), 5.10 (2H, s), 5.11–5.24 (1H, m), 5.54–5.60 (1H, m), 7.32–7.44 (5H, m).

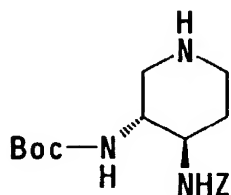
[参考例 2 1 6] (4R, 5R) - 5 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 2 - オキソピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例 2 1 5 で得た化合物を、参考例 2 1 1 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1. 3 5 (9H, s), 2. 1 9 (1H, dd,  $J=17.4, 9.1\text{ Hz}$ ), 2. 4 1 - 2. 5 1 (1H, m), 2. 9 7 (1H, t,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 3. 0 0 - 3. 1 1 (1H, m), 3. 5 1 - 3. 6 4 (1H, m), 3. 6 7 - 3. 7 3 (1H, m), 5. 0 0 (2H, s), 6. 7 1 - 6. 8 0 (1H, m), 7. 2 0 - 7. 3 0 (5H, m), 7. 4 4 - 7. 5 2 (1H, m), 8. 3 0 (1H, s).

[参考例 2 1 7] (3R, 4R) - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] ピペリジン - 4 - イルカルバミン酸 ベンジル エステル

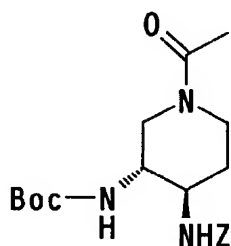


参考例 2 1 6 で得た化合物を、参考例 2 1 2 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  : 1. 3 9 (9H, s), 2. 0 5 (2H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2. 4 0 (1H, t,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 2. 6 3 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3. 0 9 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3. 3 1 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3. 4 2 - 3. 5 3 (2H, m), 4. 8 0

− 4. 91 (1H, m), 5. 09 (2H, s), 5. 23−5. 32 (1H, m), 7. 34−7. 41 (5H, m).

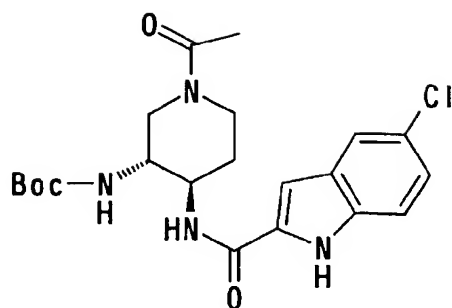
[参考例218] (3R, 4R) − 1 − アセチル − 4 − { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ピペリジン − 3 − イルカルバミン酸 tert − ブチル エステル



参考例217で得た化合物を、参考例213と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 42 (9H, s), 1. 53−1. 67 (1H, m), 1. 89−2. 00 (1H, m), 2. 09 (1. 5H, s), 2. 15 (1. 5H, s), 2. 57 (1H, t,  $J=12. 0\text{ Hz}$ ), 2. 78 (1H, t,  $J=12. 0\text{ Hz}$ ), 3. 20−3. 30 (1H, m), 3. 40−3. 56 (2H, m), 4. 23−4. 31 (1H, m), 4. 45−4. 56 (1H, m), 5. 01−5. 08 (1H, m), 5. 10 (2H, s), 7. 32−7. 44 (5H, m).

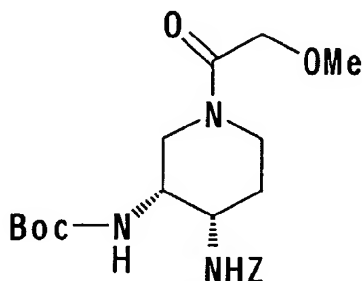
[参考例219] (3R, 4R) − 1 − アセチル − 4 − { [(5 − クロロインドール − 2 − イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン − 3 − イルカルバミン酸 tert − ブチル エステル



参考例 2 1 8 で得た化合物を、参考例 2 1 4 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 3 5 (9H, s), 1. 4 2–1. 5 6 (2H, m), 2. 0 0–2. 1 0 (1H, m), 2. 1 2 (1. 5H, s), 2. 1 7 (1. 5H, s), 2. 3 1–2. 4 3 (1H, m), 2. 6 7–3. 0 0 (1H, m), 3. 5 5–3. 6 3 (1H, m), 3. 7 8–4. 0 0 (1H, m), 4. 0 3–4. 2 1 (1H, m), 4. 7 8–5. 2 4 (2H, m), 6. 9 1 (0. 5H, s), 6. 9 2 (0. 5H, s), 7. 2 2–7. 3 2 (1H, m), 7. 3 3 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 5 8 (1H, s), 9. 4 5 (0. 5H, s), 9. 5 1 (0. 5H, s).

[参考例 2 2 0] (3R, 4S)–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン–4-イルカルバミン酸 ベンジル エステル

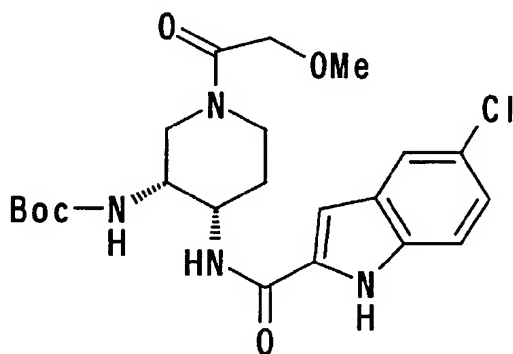


参考例 2 1 2 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、参考例 2 1 3 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.70–2.15 (2H, m), 2.70–2.85 (1H, m), 2.90–3.30 (1H, m), 3.35–3.70 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.75–3.90 (2H, m), 3.90–4.25 (3H, m), 4.40–4.80 (1H, m), 5.05–5.09 (1H, m), 5.10 (2H, br. s), 7.30–7.40 (5H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 322 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例221] (3R, 4S)–4–{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}–1–(2-メトキシアセチル)ピペリジン–3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

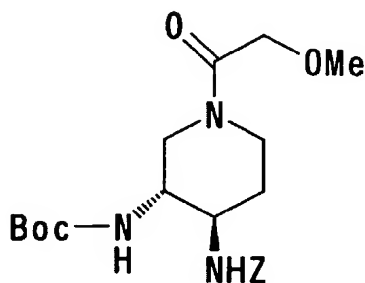


参考例214と同様にして、参考例220で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.60–1.80 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.70–2.80 (0.6H, m), 2.90–3.00 (0.4H, m), 3.15–3.30 (0.4H, m), 3.32–3.40 (0.6H, m), 3.46, 3.49 (total 3H, each s), 3.85–4.30 (5H, m), 4.55–4.80 (1H, m), 5.11 (0.4H, br. s), 6.05 (0.6H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 8.40–8.60 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 465 ( $M+H^+$ ) .

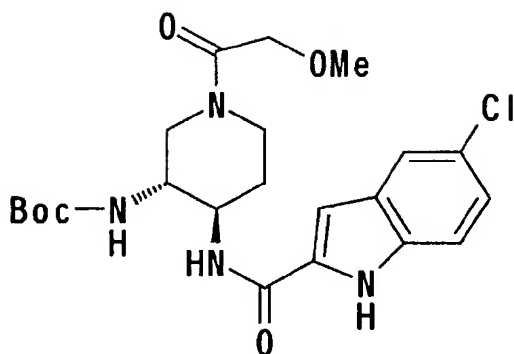
[参考例222] (3R, 4R) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 1 - (2-メトキシアセチル) ピペリジン-4-イルカルバミン酸 ベンジル エステル



参考例213と同様にして、参考例217で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.41 (9H, s), 1.45-1.67 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 2.63 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2.75 (1H, t,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 3.20-3.30 (1H, m), 3.32-3.41 (5H, m), 3.44-3.56 (2H, m), 4.21-4.32 (1H, m), 4.50-4.63 (1H, m), 5.03-5.08 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.32-7.40 (5H, m) .

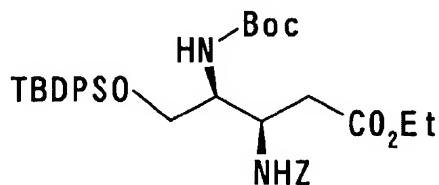
[参考例223] (3R, 4R) - 4 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 1 - (2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 2 1 4 と同様にして、参考例 2 2 2 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 1.41–1.56 (2H, m), 2.11–2.23 (0.5H, m), 2.34–2.50 (0.5H, m), 2.78–2.89 (0.5H, m), 3.01–3.12 (0.5H, m), 3.42 (5H, s), 3.45–3.56 (1H, m), 3.78–3.89 (1H, m), 4.00–4.21 (2H, m), 4.78–5.21 (2H, m), 6.91 (0.5H, s), 6.93 (0.5H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 9.37 (0.5H, s), 9.54 (0.5H, s).

[参考例 2 2 4] (3R, 4S) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 4 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 5 - { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } 吉草酸 エチル エステル

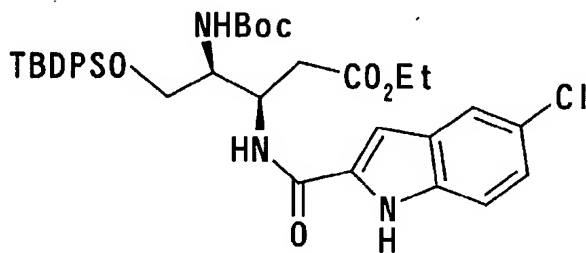


参考例 1 6 8 で得た (3R, 4S) - 化合物 (高極性化合物) (0.74 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン

(0.47 ml)、イミダゾール (0.19 g)、および *tert*-ブチルクロロジフェニルシラン (0.7 ml) を順次加え、徐々に室温に戻しながら 4 日間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=8:1) にて精製し、標題化合物 (0.85 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.19 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.40 (9H, s), 2.40–2.50 (1H, m), 2.60 (1H, dd,  $J=15.9, 4.5\text{ Hz}$ ), 3.56–3.67 (1H, m), 3.74 (1H, dd,  $J=11.2, 4.5\text{ Hz}$ ), 3.78–3.89 (1H, m), 4.08 (2H, q,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 4.21–4.30 (1H, m), 4.99–5.13 (3H, m), 5.41–5.52 (1H, m), 7.40–7.53 (6H, m), 7.60–7.72 (4H, m).

[参考例 225] (3R, 4S)–4–[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ]–5–{[*tert*-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ}–3–{[(5-クロロインドール 2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル



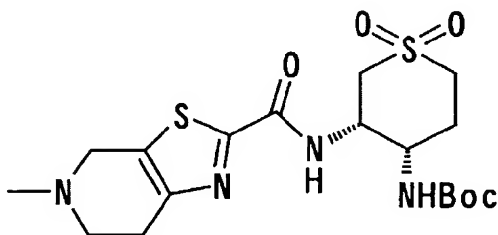
参考例 214 と同様にして、参考例 224 で得た化合物のベンジルオキシカルボニル基を除去し、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (9H, s), 1.20 (3H, t,  $J$



=7.4 Hz), 1.32 (9H, s), 2.40–2.52 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J=15.9, 4.5 Hz), 3.67–3.81 (2H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 4.56–4.74 (1H, m), 5.00–5.11 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.40–7.50 (6H, m), 7.58 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.63–7.74 (5H, m), 9.01–9.14 (1H, m).

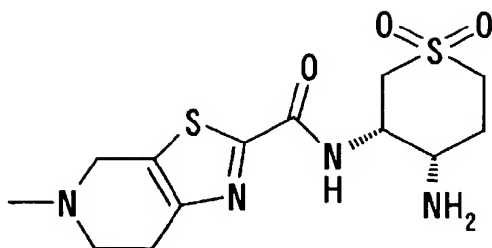
[参考例226] (3R\*, 4R\*)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例68と同様にして、参考例179で得た(3R\*, 4R\*)-化合物(低極性化合物)と参考例10で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 2.30–2.37 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.82–2.85 (2H, m), 2.92–2.95 (2H, m), 3.17–3.20 (4H, m), 3.40–3.43 (1H, m), 3.69–3.77 (2H, m), 3.97–3.98 (1H, m), 4.98 (1H, br), 5.25 (1H, br).

[参考例227] N-(3R\*, 4R\*)-4-アミノ-1, 1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

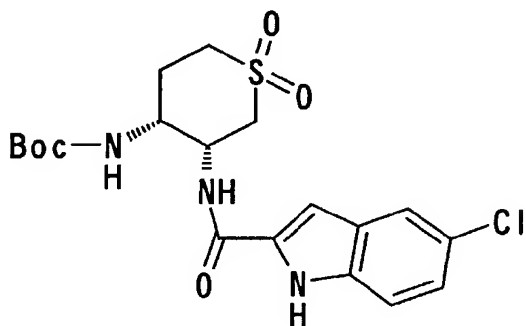


参考例 226 で得た化合物を、参考例 69 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.29–2.33 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.16 (2H, br), 3.40 (2H, br), 3.52 (2H, br), 3.69–3.76 (3H, m), 4.48 (1H, br), 4.71–4.82 (2H, m), 8.34 (2H, br), 8.82 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 345 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 228] (3R\*, 4R\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



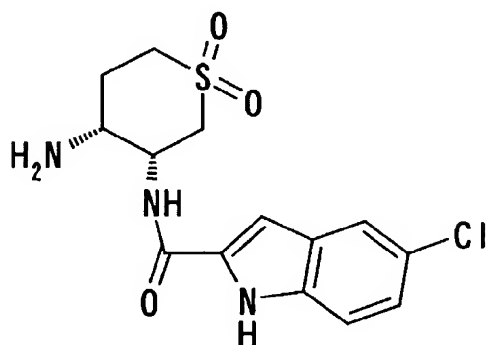
参考例 68 と同様にして、参考例 179 で得た (3R\*, 4R\*)-化合物 (低極性化合物) と 5-クロロインドール-2-カルボン酸 から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 2.09 (2H, br), 3.07 (1H, d,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 3.24–3.28 (1H, m), 3.48 (2H, br), 4.12 (1H, br), 4.53 (1H, b

r), 7.04 (1H, s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (1H, s), 8.37 (1H, br), 11.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 442 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例229] N-[(3R\*, 4R\*)-4-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

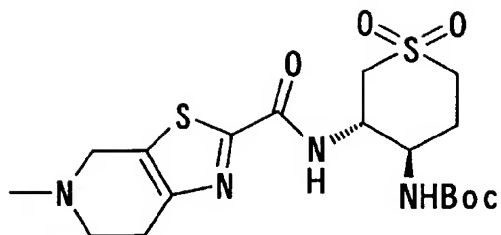


参考例228で得た化合物を参考例69と同様に処理し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.24–2.33 (2H, m), 3.43–3.55 (3H, m), 3.60–3.66 (1H, m), 3.77 (1H, br), 4.75–4.79 (1H, m), 7.18–7.21 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.39 (2H, br), 8.58 (1H, d, J=6.8 Hz), 11.93 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 342 (M+H<sup>+</sup>).

[参考例230] (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

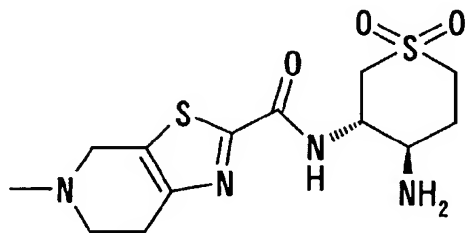


参考例 98 と同様にして、参考例 179 で得た (3R\*, 4S\*) - 化合物 (高極性化合物) と、参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 2.14–2.24 (1H, m), 2.33–2.38 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.78–2.83 (2H, m), 2.86–2.95 (2H, m), 3.08–3.14 (3H, m), 3.55 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 3.68 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.86–3.88 (1H, m), 4.45–4.53 (1H, m), 4.75 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 445 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 231] N-[(3R\*, 4S\*)-4-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



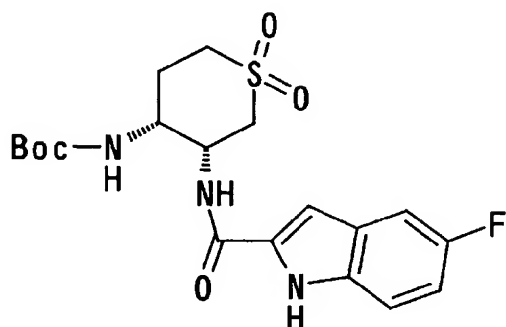
参考例 230 で得た化合物を、参考例 69 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.03–2.12 (1H, m), 2.51 (1H, br), 2.93 (3H, s), 3.14 (2H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ )

z), 3.28 (2H, br), 3.33 (2H, br), 3.48 (3H, br), 3.72 (2H, br), 4.49 (2H, br), 4.71–4.74 (1H, m), 8.38 (2H, br), 9.21–9.24 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 345 ( $M+H^+$ ).

[参考例232] (3R\*, 4R\*)-3-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

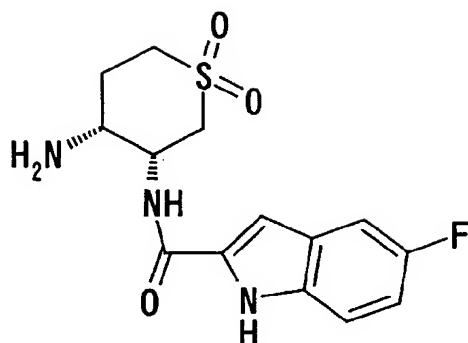


参考例68と同様にして、参考例179で得た(3R\*, 4R\*)-化合物(低極性化合物)と5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 2.10–2.13 (2H, m), 3.06 (1H, br), 3.37–3.49 (3H, m), 4.13 (1H, br), 4.57 (1H, br), 6.95–7.01 (2H, m), 7.14 (1H, br), 7.30 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=8.8, 4.5\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, br), 11.68 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 426 ( $M+H^+$ ).

[参考例233] N-[(3R\*, 4R\*)-4-アミノ-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル]-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

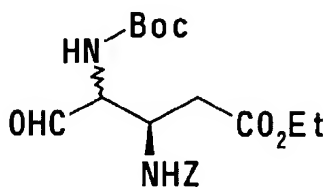


参考例 2 3 2 で得た化合物を、参考例 6 9 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2. 2 5 – 2. 3 1 (1H, m), 2. 4 7 (1H, b r), 3. 3 0 (1H, b r), 3. 4 9 – 3. 5 3 (2H, m), 3. 6 0 – 3. 6 6 (1H, m), 3. 7 8 (1H, b r), 4. 7 9 (1H, b r), 7. 0 1 – 7. 0 5 (1H, m), 7. 2 1 (1H, s), 7. 3 8 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7. 4 4 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4\text{Hz}$ ), 8. 4 0 (2H, b r), 8. 5 6 (1H, b r), 11. 8 1 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 326 ( $M+H^+$ ).

[参考例 2 3 4] (3R) – 3 – { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } – 4 – [ (tert – ブトキシカルボニル) アミノ ] – 5 – オキソ吉草酸 エチル エステル

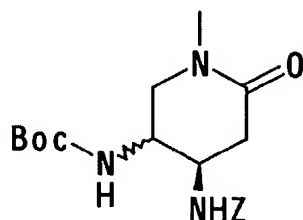


参考例 1 6 8 で得た (3R, 4S) – 化合物 (高極性化合物) (0. 5 g)、ジメチルスルホキシド (6. 8 ml)、およびトリエチルアミン (2. 6 ml) からなる混合溶媒に、室温で三酸化硫黄ピリジン錯塩 (1. 5 g) を徐々に加え、20 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸 エチル エステルで抽出し、得ら

れた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）にて精製し、標題化合物（0.51 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 2.51–2.70 (2H, m), 4.01–4.23 (2H, m), 4.45–4.67 (1H, m), 5.00–5.23 (2H, s), 5.24–5.42 (1H, m), 7.23–7.43 (5H, m), 9.63 (0.5H, s), 9.67 (0.5H, s).

[参考例235] (4R)–5–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]–1–メチル–2–オキソピペリジン–4–イルカルバミン酸 ベンジル エステル

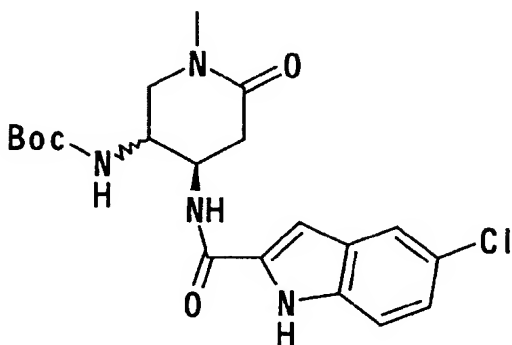


参考例234で得た化合物（0.51 g）のエタノール（10 ml）溶液に、氷冷下酢酸（0.27 ml）および2 Mメチルアミン（テトラヒドロフラン溶液、1.0 ml）を順次加え、徐々に室温に戻しながら1時間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.15 g）を加え18時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をトルエン（20 ml）に溶解した。本溶液に、トリエチルアミン（2 ml）を加え2時間加熱還流を行い、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝98：2）にて精製し、標

題化合物 (0.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.36 (3.6H, s), 1.38 (5.4H, s), 2.22–2.43 (1H, m), 2.44–2.61 (1H, m), 2.72 (1.2H, s), 2.80 (1.8H, s), 3.10 (0.5H, dd,  $J=12.5, 8.3\text{ Hz}$ ), 3.21–3.30 (0.5H, m), 3.33–3.45 (1H, m), 3.56–3.82 (1H, m), 3.89–4.00 (1H, m), 4.94 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 5.00 (1.2H, s), 5.01 (0.8H, s), 6.89–7.02 (0.5H, m), 7.23–7.44 (5.5H, m).

[参考例236] (4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



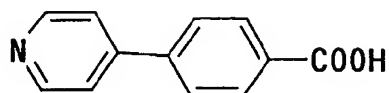
参考例214と同様にして、参考例235で得た化合物と5-クロロインドール-2-カルボン酸から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.24 (5.4H, s), 1.35 (3.6H, s), 2.43–2.56 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.10–3.20 (1H, m), 3.30–3.52 (1H, m), 3.83–3.91 (0.4H, m), 4.02–4.10 (0.6H, m), 4.20–4.31 (0.6H, m), 4.43–4.54 (0.4H, m), 6.94 (0.6H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,



$J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ),  $7.42$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $7.69$  ( $1\text{H}$ , d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ),  $8.30$  ( $0.4\text{H}$ , s),  $8.36$  ( $0.4\text{H}$ , d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ),  $8.43$  ( $0.6\text{H}$ , d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  $11.75$  ( $0.6\text{H}$ , s),  $11.78$  ( $0.4\text{H}$ , s).

[参考例 237] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 塩酸塩

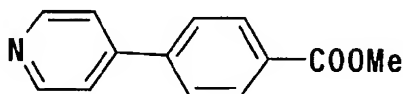


4-ブロモピリジン 塩酸塩 ( $11.7 \text{ g}$ ) と 4-カルボキシフェニルボロン酸 ( $10.0 \text{ g}$ ) をトルエン ( $250 \text{ ml}$ ) - 水 ( $250 \text{ ml}$ ) の混合溶媒に溶解し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ( $5.0 \text{ g}$ ) と無水炭酸ナトリウム ( $25.4 \text{ g}$ ) を順次加えて、 $120^\circ\text{C}$  で 19 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸 エチル エステルを加え、水で抽出し、水層に濃塩酸を加えて酸性にした。水層を酢酸 エチル エステルで洗浄した後、水層を濃縮して析出する固体をろ取し、標題化合物 ( $8.37 \text{ g}$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :  $8.11$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $8.14$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ),  $8.35$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $8.97$  ( $2\text{H}$ , d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ :  $200$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 238] 4-(ピリジン-4-イル)安息香酸 メチル エステル

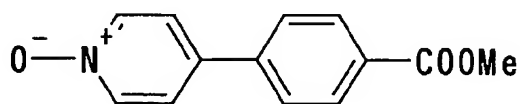


参考例 237 で得た化合物 ( $12.4 \text{ g}$ ) をメタノール ( $200 \text{ ml}$ ) に溶解し、室温で濃硫酸 ( $5 \text{ ml}$ ) を加えて 3 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を留去し残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸 エチル エステル

で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さにヘキサンを加えて固化し、標題化合物（9.86 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.96 (3H, s), 7.54 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ).

[参考例239] 4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ピリジン N-オキシド

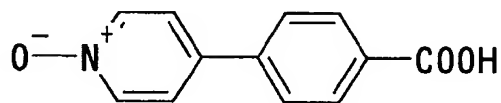


参考例238で得た化合物（1.49 g）を塩化メチレン（30 ml）に溶解し、70% m-クロロ過安息香酸（3.46 g）を加え、室温で1時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物（1.33 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 3.88 (3H, s), 7.86 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 230 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例240] 4-(4-カルボキシフェニル)ピリジン N-オキシド

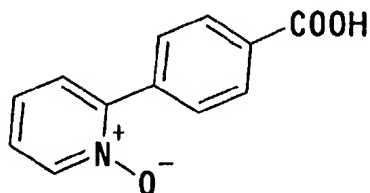


参考例239で得た化合物（802 mg）をジオキサン（20 ml）に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液（5 ml）を加え、1時間還流した後、室温で2時間攪拌した。1規定塩酸水溶液（5 ml）を加えて中和し、さらに水（5 ml

)を加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (627mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 7.85 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.03 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

[参考例241] 2-(4-カルボキシルフェニル)-1-ピリジン N-オキシド

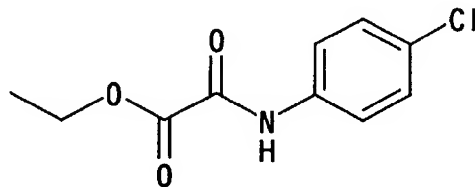


2-ブロモピリジンより、参考例237、238、239、240と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.41-7.45 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.94 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.02 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.34-8.38 (1H, m), 13.09 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例242] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸 エチル エステル



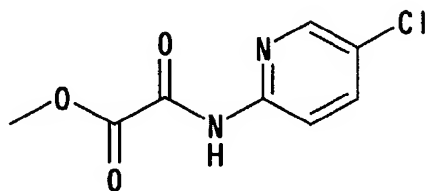
4-クロロアニリン (1.16g) と塩化メチレン (26ml) の溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.52ml)、クロロオキソ酢酸 エチル エステル (1.11ml) を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、残渣にヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、乾燥し、標題化合物(1.89 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.42 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例243] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

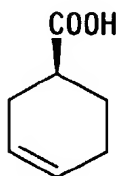


2-アミノ-5-クロロピリジン(1.16 g)およびトリエチルアミン(1.51 ml)を塩化メチレン(26 ml)に溶解し、氷冷下にクロロオキソ酢酸 エチル エステル(1.10 ml)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸 エチル エステル=3:1)で精製した。得られた淡黄色固体をメタノール(20 ml)に溶解し、50℃で11時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し析出した結晶をろ取、乾燥して標題化合物(0.43 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 9.39 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2 4 4] (1 S) - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸

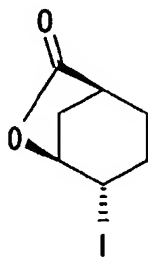


(1 S) - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボン酸の (R) - (+) -  $\alpha$  - メチルベンジルアミン塩 (J. Am. Chem. Soc., 1978 年, 100 巻, 5199 - 5203 頁) (95.0 g) を酢酸 エチル エステル (1.6 l) および 2 規定塩酸 (1.6 l) に溶解し、有機層を分取後、水層を酢酸 エチル エステル (500 ml  $\times$  2 回) で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 (300 ml  $\times$  2 回) で洗浄し、有機層を分取した。水層を酢酸 エチル エステル (200 ml) で抽出後、有機層を飽和食塩水 (100 ml) で洗浄し、すべての有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮して標題化合物 (48.3 g) を得た。

$[\alpha]^{25}_D = -10.4^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.66 - 1.77 (1H, m), 2.00 - 2.20 (3H, m), 2.20 - 2.38 (2H, m), 2.57 - 2.65 (1H, m), 5.65 - 5.75 (2H, m) .

[参考例 2 4 5] (1 S, 4 S, 5 S) - 4 - ヨード - 6 - オキサビシクロ [3.2.1] オクタン - 7 - オン



参考例 2 4 4 で得た化合物 (48.0 g)、塩化メチレン (580 ml)、ヨ

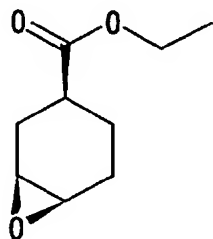
ウ化カリウム（82.1 g）、炭酸水素ナトリウム（42.0 g）および水（530 ml）の混合物に、内温5℃でヨウ素（125.4 g）を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に1規定チオ硫酸ナトリウム水溶液（800 ml）を加えた後、塩化メチレン（1 L、500 ml）で抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液（300 ml）、水（500 ml）および飽和食塩水（300 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。析出した結晶をろ取し、ヘキサンで洗浄後、乾燥して標題化合物（89.5 g）を得た。

融点：130–131℃.

$[\alpha]^{25}_D = -41^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78–1.96 (2H, m), 2.12 (1H, dd,  $J = 16.5 \text{ Hz}, 5.2 \text{ Hz}$ ), 2.35–2.50 (2H, m), 2.65–2.70 (1H, m), 2.80 (1H, d,  $J = 12.2 \text{ Hz}$ ), 4.45–4.55 (1H, m), 4.77–4.87 (1H, m).

[参考例246] (1S, 3S, 6R)–7–オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン–3–カルボン酸 エチル エステル



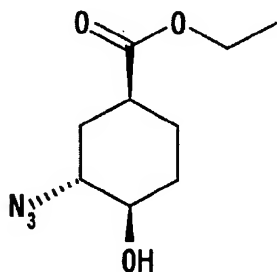
参考例245で得た化合物（89.3 g）のエタノール（810 ml）懸濁液に室温で攪拌しながら2規定水酸化ナトリウム水溶液（213 ml）を加えて3時間攪拌した。反応液を35℃の浴温上で減圧濃縮し、得られた油状物に水（500 ml）を加え、塩化メチレン（500 ml および 300 ml）で抽出した。有機層を水（300 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ

ン：酢酸 エチル エステル＝８５：１５）で精製して標題化合物（４１．３ｇ）を得た。

$[\alpha]^{25}_D = -58^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．２５ (３Ｈ, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ) , １．５０－１．７０ (２Ｈ, m) , １．７１－１．８２ (１Ｈ, m) , ２．０８－２．２８ (４Ｈ, m) , ３．１６ (２Ｈ, s) , ４．１２ (２Ｈ, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ) .

[参考例２４７] (１Ｓ, ３Ｒ, ４Ｒ)－３－アジド－４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



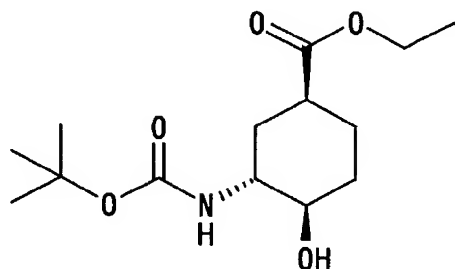
参考例２４６で得た化合物（４１．０ｇ）、 $\text{N}$ ,  $\text{N}$ －ジメチルホルムアミド（３００ｍｌ）、塩化アンモニウム（１９．３ｇ）およびアジ化ナトリウム（２３．５ｇ）の混合物を７６℃で１３時間攪拌した。不溶物をろ取後、ろ液を乾固することなく減圧濃縮し、残留物に先のろ取物を加えて、水（５００ｍｌ）に溶解した。酢酸 エチル エステル（５００ｍｌ、３００ｍｌ）で抽出し、水洗、飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標題化合物（５１．５ｇ）を得た。

$[\alpha]^{25}_D = +8^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．２８ (３Ｈ, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ) , １．３７－１．６４ (３Ｈ, m) , １．８６－１．９５ (１Ｈ, m) , ２．０４－２．１６ (１Ｈ, m) , ２．３２－２．４１ (１Ｈ, m) , ２．４４ (１Ｈ, br. s) , ２．６８－２．７８ (１Ｈ, m) , ３．４５－３．６０ (２Ｈ, m) , ４．

1.7 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ).

[参考例248] (1S, 3R, 4R) - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



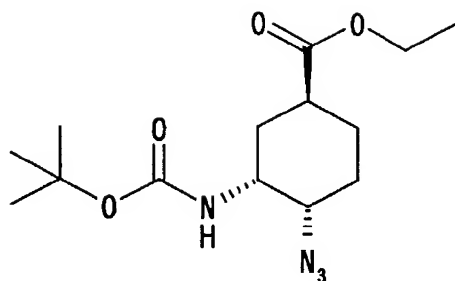
参考例247で得た化合物 (51.2 g)、ジ-tert-ブチルジカルボナート (68.1 g)、5%パラジウム炭素 (5.0 g) および酢酸 エチル エステル (1000 ml) の混合物を、水素圧 ( $7 \text{ kg/cm}^2$ ) 下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過し、濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル = 4:1 → 3:1) で精製した。ヘキサンから結晶化して、標題化合物 (46.9 g) を得た。さらに、母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 100:1) で精製して標題化合物 (6.74 g) を得た。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +25^\circ$  ( $c = 1$ , クロロホルム)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.38–1.57 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.86–1.95 (1H, m), 2.05–2.17 (1H, m), 2.29–2.39 (1H, m), 2.61–2.68 (1H, m), 3.34 (1H, br. s), 3.39–3.48 (1H, m), 3.53–3.64 (1H, m), 4.10–4.24 (2H, m), 4.54 (1H, br. s)。

[参考例249] (1S, 3R, 4S) - 4 - アジド - 3 - [ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



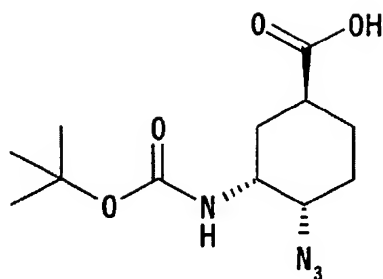


参考例 248 で得た化合物 (53.5 g)、塩化メチレン (500 ml) およびトリエチルアミン (130 ml) の溶液に、 $-10^{\circ}\text{C}$  ~  $-15^{\circ}\text{C}$  で塩化メタンスルホン (42 ml) を 20 分間かけて滴下した。2 時間を要して室温まで昇温し、2 時間攪拌した。反応液に 0.5 規定塩酸 (800 ml) を  $0^{\circ}\text{C}$  で滴下して酸性とし、塩化メチレン (500 ml、300 ml) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた結晶を N, N-ジメチルホルムアミド (335 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (60.5 g) を加え、 $67^{\circ}\text{C}$  ~  $75^{\circ}\text{C}$  で 16 時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧濃縮して 250 ml の溶媒を留去した。残留物と先のろ取物を合わせて、水 (500 ml) に溶解し、酢酸 エチル エステル (11 および 300 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (400 ml、200 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 4 : 1) で精製して標題化合物 (18.4 g) を得た。

$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +62^{\circ}$  ( $c = 1$ , クロロホルム)。

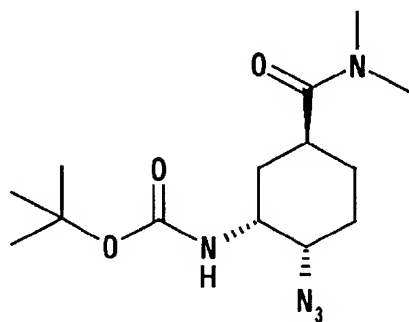
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26 (3H, t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 1.35–2.00 (15H, s), 2.60–2.68 (1H, m), 3.80–3.96 (2H, m), 4.15 (2H, q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, br. s)。

[参考例 250] (1S, 3R, 4S)-4-アジド-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸



参考例 249 で得た化合物 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、水酸化リチウム (102 mg) および水 (5 ml) を加え、17 時間攪拌した後、さらに水酸化リチウム (50 mg) を加えて 4 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (6.3 ml) を加えて、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、標題化合物 (980 mg) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30–2.20 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.70–2.80 (1H, m), 3.94 (2H, br. s), 4.73 (1H, br. s).

[参考例 251] (1R, 2S, 5S)–2–アジド–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル

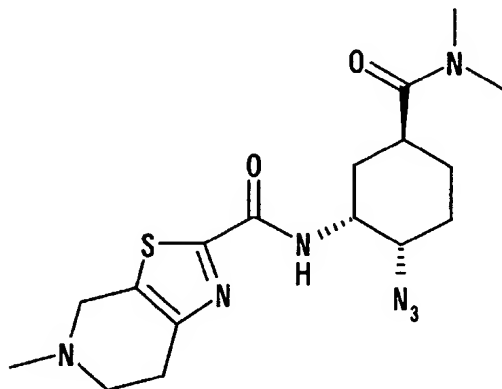


参考例 250 で得た化合物 (4.77 g) を塩化メチレン (150 ml) に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩 (3.26 g)、1–エチル–3–(3–ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (4.60 g)、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (3.24 g) および N–メチルモルホリン (8.09 g) を加えて、室温で 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水

溶液を加えて分液した後、有機層を乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：５０）で精製し、標題化合物（４．９０ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．３０－１．９０（４Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．９７－２．１８（２Ｈ，ｍ），２．７５－２．８５（１Ｈ，ｍ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．０２（３Ｈ，ｓ），３．６８－３．８０（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．２０（１Ｈ，ｍ），４．５５－４．７５（１Ｈ，ｍ）．

〔参考例２５２〕  $\text{N}-\{ (1\text{R}, 2\text{S}, 5\text{S})-2\text{-アジド}-5-[(\text{ジメチルアミノ})\text{カルボニル}]シクロヘキシル\}-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4-c]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$

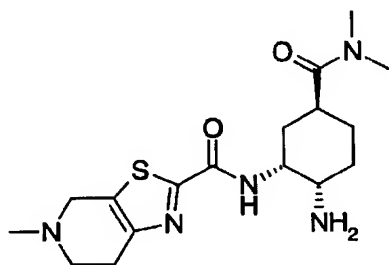


参考例２５１で得た化合物（９．１３ｇ）を塩化メチレン（１００ｍｌ）に溶解し、塩酸エタノール溶液（１００ｍｌ）を加えて室温で１分間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた残渣を $\text{N}, \text{N}$ -ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）に溶解し、参考例１０で得た化合物（７．７５ｇ）、１-ヒドロキシベンゾトリアゾール１水和物（４．４７ｇ）および１-(３-ジメチルアミノプロピル)-３-エチルカルボジイミド 塩酸塩（１１．２ｇ）、トリエチルアミン（２．０２ｍｌ）を加えて室温で一晩攪拌した。さらに、参考例１０で得た化合物（２．３８ｇ）および１-(３-ジメチルアミノプロピル)-３-エチルカルボジイミド 塩酸塩（５．６０ｇ）を加えて３日間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、

残渣に塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４：３）により精製し、標題化合物（７．３８ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．７２－１．９７（４Ｈ，ｍ），２．１０－２．２７（２Ｈ，ｍ），２．５１（３Ｈ，ｓ），２．７７－３．０５（１１Ｈ，ｍ），３．６８（１Ｈ，ｄ， $J=15.4\text{ Hz}$ ），３．７４（１Ｈ，ｄ， $J=15.4\text{ Hz}$ ），３．８６－３．９３（１Ｈ，ｍ），４．５４－４．６０（１Ｈ，ｍ），７．２５（１Ｈ，ｄ， $J=7.6\text{ Hz}$ ）。

〔参考例２５３〕  $N-\{(1R, 2S, 5S)-2\text{-アミノ}-5-[(\text{ジメチルアミノ})\text{カルボニル}]シクロヘキシル\}-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4-c]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$

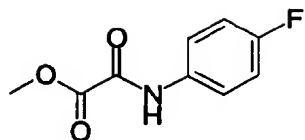


参考例２５２で得た化合物（９．０ｇ）のメタノール（３００ｍｌ）溶液に１０％パラジウム炭素（６．０ｇ）を加え、水素４気圧下、室温にて１１時間激しく攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して、標題化合物（７．６７ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．４２－１．５４（１Ｈ，ｍ），１．６６－１．８９（５Ｈ，ｍ），２．３０－２．４０（１Ｈ，ｍ），２．５１（３Ｈ，ｓ），２．６８－３．０５（６Ｈ，ｍ），２．９２（３Ｈ，ｓ），３．００（３Ｈ，ｓ），３．１０－３．１８（１Ｈ，ｍ），３．６５－３．７７（２Ｈ，ｍ），４．２１－４．２８（１Ｈ，ｍ），７．５２（１Ｈ，ｄ， $J=6.1\text{ Hz}$ ）。

〔参考例２５４〕 ２－（４－フルオロアニリノ）－２－オキソ酢酸 メチル エ

ステル

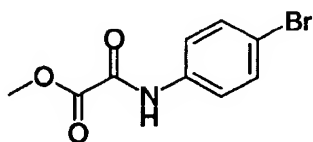


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-フルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.00–7.14 (2H, m), 7.55–7.68 (2H, m), 8.85 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 2 5 5] 2-(4-ブロモアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

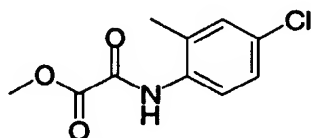


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-ブロモアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.49 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 258  $\text{M}^+$ .

[参考例 2 5 6] 2-(4-クロロ-2-メチルアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル



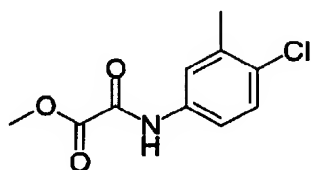
参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-メチルアニリ

ンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.31 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.15–7.30 (2H, m), 7.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, br).

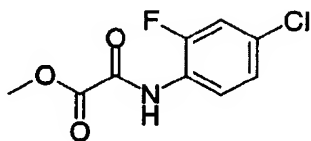
MS (FAB)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 257] 2-[(4-クロロ-3-メチルアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



参考例 242に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-メチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.33 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=12.5, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.81 (1H, br. s). MS (ESI)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 258] 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル

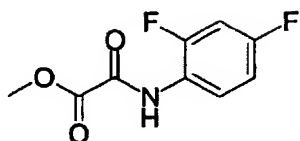


参考例 242に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.15–7.24 (2H, m), 8.33 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, br. s).

).

MS (ESI)  $m/z$ : 232 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例259] 2-(2,4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

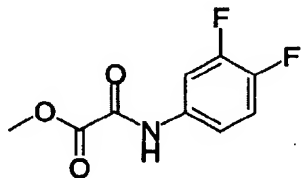


参考例242に記載された方法と同様にして、2,4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 6.87-7.00 (2H, m), 8.29-8.38 (1H, m), 8.99 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215M<sup>+</sup>.

[参考例260] 2-(3,4-ジフルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

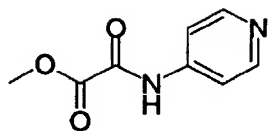


参考例242に記載された方法と同様にして、3,4-ジフルオロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 7.10-7.28 (2H, m), 7.67-7.78 (1H, m), 8.83 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215M<sup>+</sup>.

[参考例261] 2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)酢酸 メチル エステル

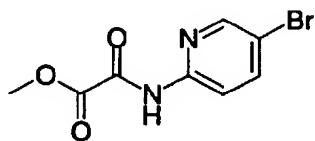


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-アミノピリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.58 (2H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.60 (2H, dd,  $J=4.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 181 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 2 6 2] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

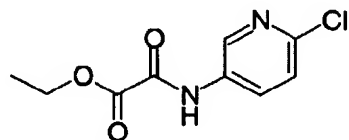


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-ブロモピリジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.87 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.38 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 259  $\text{M}^+$ .

[参考例 2 6 3] 2-[(6-クロロピリジン-3-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 エチル エステル



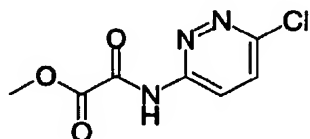
5-アミノ-2-クロロピリジン (386 mg) を N, N-ジメチルホルムア



ミド (8 ml) に溶解し、2-エトキシ-2-オキソ酢酸 カリウム塩 (469 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (863 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (203 mg) を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮した後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 2: 1) で精製し、標題化合物を含む残渣 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.44 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, br. s).

[参考例 264] 2-[(6-クロロピリダジン-3-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

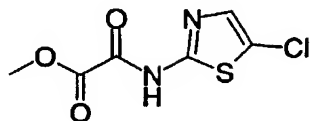


3-アミノ-6-クロロピリダジン (516 mg) をピリジン (26 ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (665  $\mu\text{l}$ )、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (441  $\mu\text{l}$ ) を順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に水を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (748 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.03 (3H, s), 7.59 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 9.88 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 215  $M^+$ .

[参考例 265] 2-[(5-クロロチアゾール-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

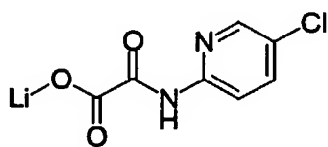


参考例 242 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロチアゾールとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 7.48 (1H, s), 11.03 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 221 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

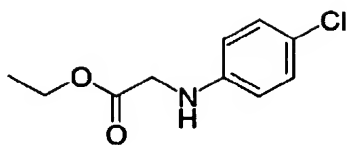
[参考例 266] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩



参考例 243 で得た化合物 (1.12 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、水 (5.0 ml) 及び水酸化リチウム (128 mg) を室温にて加え、5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた白色固体にヘキサン (30 ml) を加え 30 分間攪拌し、固体を濾取後、乾燥し標題化合物 (1.02 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.90 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10.18 (1H, s).

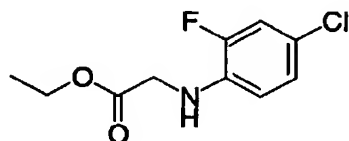
[参考例 267] 2-(4-クロロアニリノ) 酢酸 エチル エステル



4-クロロアニリン (2.0 g) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、ブ  
ロモ酢酸 エチル エステル (2.1 g)、炭酸カリウム (2.2 g) を加え、  
60℃で2日間攪拌した。反応液をセライトパッドを通じて濾過し、濾液を減圧  
下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：  
クロロホルム=2:1) で精製し、標題化合物 (2.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, s), 4.24 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.26–4.35 (1H, m), 6.53 (2H, dd,  $J=6.6, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, dd,  $J=6.6, 2.2\text{ Hz}$ ).

[参考例268] 2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)酢酸 エチル エ  
ステル

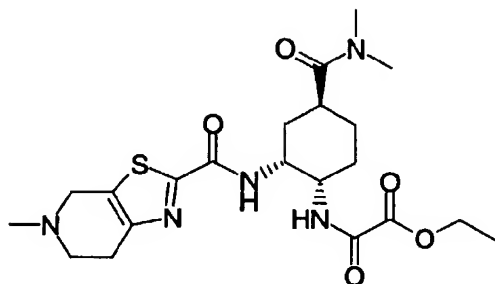


参考例267に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-フルオロアニ  
リンとブロモ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.91 (2H, s), 4.22 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.42–4.51 (1H, m), 6.49 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ); 6.98 (1H, dt,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=11.3, 2.5\text{ Hz}$ ).

[参考例269] 2-[[(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カル  
ボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[

5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] -2-オキソ酢酸 エチル エステル



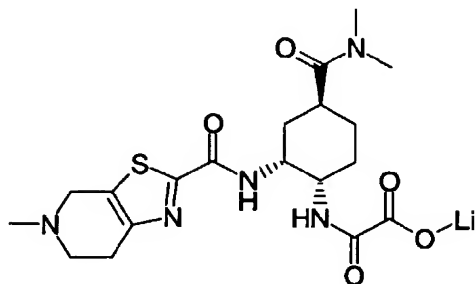
参考例 253 で得た化合物 (1.5 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、2-エトキシ-2-オキソ酢酸 カリウム塩 (962 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.18 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (277 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=47:3) により精製し、標題化合物 (1.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.55-2.15 (6H, m), 2.52 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 2.94 (5H, br. s), 3.06 (3H, s), 3.71 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.06-4.13 (1H, m), 4.32 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.60-4.63 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 466 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 270] 2-[ ( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2-{ [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [

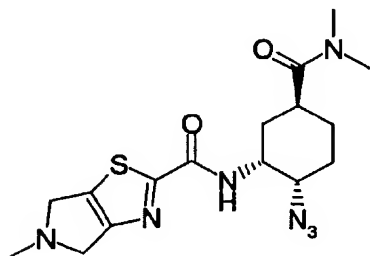
5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] -2-オキソ酢酸 リチウム塩



参考例 269 で得た化合物 (1.13 g) をテトラヒドロフラン (20 ml)、メタノール (10 ml)、水 (10 ml) に溶解し、水酸化リチウム (58 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.10 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.41–1.73 (4H, m), 2.00–2.07 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.74–2.99 (11H, m), 3.67 (2H, s), 3.82–3.88 (1H, m), 4.28–4.30 (1H, m), 8.66–8.70 (2H, m).

[参考例 271] N-{(1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド

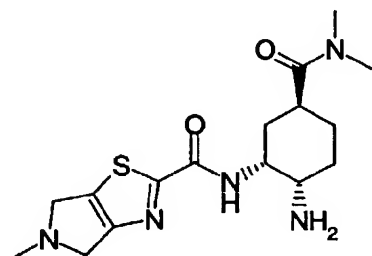


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 293 で得た化合物と参考例 251 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73–1.87 (4H, m), 2.11–2.20 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.85–2.90 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.90–4.10 (5H, m), 4.57–4.62 (1H, m), 7.20–7.22 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

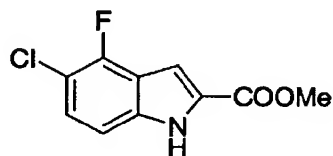
[参考例272] N-{(1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド



参考例253に記載された方法と同様にして、参考例271で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–1.97 (6H, m), 2.36–2.40 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.07–3.18 (1H, m), 3.92–3.95 (2H, m), 4.02–4.06 (2H, m), 4.23–4.26 (1H, m), 7.50–7.52 (1H, m).

[参考例273] 5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチル エステル

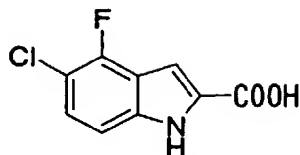


アルゴン雰囲気下 0℃で水素化ナトリウム（60%含有，4.7 g）にエタノール（100 ml）を加え 10 分間攪拌した。反応液に 2-ニトロプロパン（11 ml）を加え 10 分間攪拌後、1-（ブロモメチル）-3-クロロ-2-フルオロベンゼン（10 g）を加え室温で 3.5 時間攪拌した。沈殿を濾去し濾液を減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルと水に分配し、有機層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝3：7）で精製し、粗製の 3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（5.5 g）を淡黄色油状化合物として得た。アルゴン雰囲気下 0℃で水素化ナトリウム（60%含有，1.6 g）にメタノール（20 ml）を加え 10 分間攪拌した。反応液を -20℃に冷却し粗製の 3-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド（5.5 g）と 2-アジド酢酸 メチル エステル（5.0 g）のメタノール（10 ml）溶液を 20 分間以内に加えた。反応液を 0℃に昇温して 2.5 時間攪拌し、水（40 ml）を加えた。反応液を減圧下濃縮し、残さを塩化メチレン酢酸 エチル エステル混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：ヘキサン＝3：17）で精製し、粗製の 2-アジド-3-〔（3-クロロ-2-フルオロ）フェニル〕アクリル酸 メチル エステル（2.6 g）を得た。これをキシレン（50 ml）に溶解し 130-140℃で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）で精製した後、ジエチルエーテル-ヘキサンで結晶化させ標題化合物（440 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.08 (3H, s), 7.20 (1H, s), 7.31-7.38 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 228 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 274] 5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボン酸

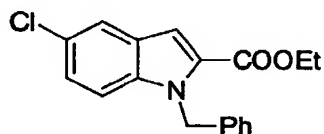


参考例 273 で得た化合物 (440 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し水酸化リチウム (160 mg) の水溶液 (5 ml) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム (240 mg) の水溶液 (5 ml) を追加し、室温で更に 1 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残さを 1 規定塩酸水溶液で中和し酢酸 エチル エステルで 3 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、標題化合物 (390 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.79 (1H, s), 7.16–7.26 (2H, m)

MS (FAB)  $m/z$ : 214 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 275] 1-ベンジル-5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



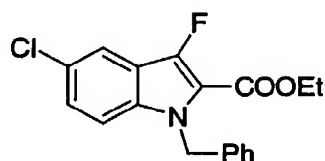
5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (1.4 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.9 g) と塩化ベンジル (2.4 ml) を加えて、浴温 100℃ で 1.5 時間加熱攪拌した。減圧下反応液を濃縮し、残さを氷水に注ぎ酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル: ヘキサ



ン＝１：１９）で精製し、ジエチルエーテル－ヘキサンから結晶化させ標題化合物（１．６ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．３６（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．３３（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），５．８３（２Ｈ，ｓ），７．００－７．０２（２Ｈ，ｄ），７．２０－７．３８（６Ｈ，ｍ），７．６７（１Ｈ，ｄ， $J=1.7\text{ Hz}$ ）。

〔参考例２７６〕 １－ベンジル－５－クロロ－３－フルオロインドール－２－カルボン酸 エチル エステル

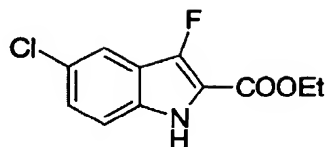


参考例２７５で得た化合物（２．２ｇ）の塩化メチレン溶液（３０ｍｌ）に１－フルオロ－２，６－ジクロロピリジニウム トリフレート（４．４ｇ）を加え３日間加熱還流した。反応液を酢酸 エチル エステルと水に分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を合わせ１規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝１：２４）で精製し、粗製の標題化合物（２．８ｇ）を得た。この一部を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : １．２５（３Ｈ，ｔ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），４．２９（２Ｈ，ｑ， $J=7.1\text{ Hz}$ ），５．７７（２Ｈ，ｓ），６．９７－６．９９（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．２８（３Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｄｄ， $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ），７．６９（１Ｈ，ｄｄ， $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ），７．７８（１Ｈ，ｄ， $J=2.1\text{ Hz}$ ）

〔参考例２７７〕 ５－クロロ－３－フルオロインドール－２－カルボン酸 エチ

ル エステル

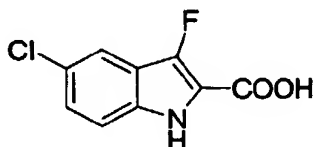


参考例 276 で得た粗製の化合物 (1.4 g) をアニソール (30 ml) に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム (2.9 g) を少量ずつ加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌し、更に塩化アルミニウム (2.9 g) を加え 18 時間攪拌した。反応液に塩化アルミニウム (8.0 g) を加えて 5 時間攪拌し水を加えた。反応液を酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (470 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.45 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.25–7.31 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J=0.73\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 242 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 278] 5-クロロ-3-フルオロインドール-2-カルボン酸

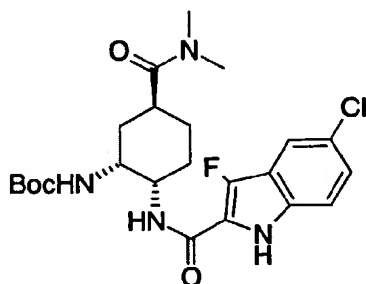


参考例 274 と同様の方法で、参考例 277 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 214 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 279] (1R, 2S, 5S) - { [(5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

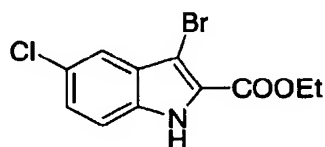


参考例 97 と同様の方法で、参考例 144 で得た化合物と参考例 278 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.73–2.11 (6H, m), 2.65 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.78 (1H, br), 7.23–7.30 (3H, m), 7.58 (1H, s), 9.03 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 481 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 280] 3-ブロモ-5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



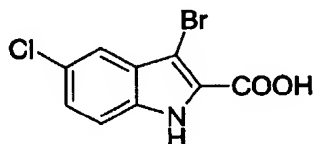
5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (500mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に氷冷下 N-ブロモコハク酸イミド (440mg) を加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌し減圧下溶媒を留去した。残さを酢酸 エチル エステルと水に分配し、水層を酢酸 エチル エス

テルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル エステル：ヘキサン＝１：９）で精製し、得られた白色粉末をヘキサンで洗浄し、標題化合物（６８０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : １．４２－１．４８（３Ｈ，ｍ），４．４３－４．４９（２Ｈ，ｍ），７．３０－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｄ， $J=0.74\text{ Hz}$ ），９．１１（１Ｈ，ｓ）

$\text{MS (FAB)} m/z$  : ３０３ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

〔参考例２８１〕 ３－ブロモ－５－クロロインドール－２－カルボン酸

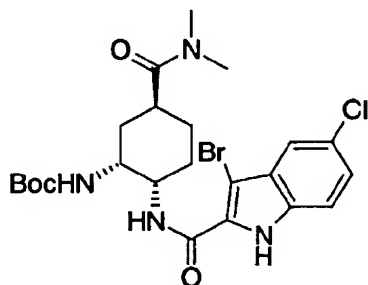


参考例２７４と同様の方法で、参考例２８０で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : ７．３５（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ），７．４８－７．５３（２Ｈ，ｍ），１２．３３（１Ｈ，ｓ）

$\text{MS (FAB)} m/z$  : ２７５ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

〔参考例２８２〕（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－{〔（３－ブロモ－５－クロロインドール－２－イル）カルボニル〕アミノ}－５－〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

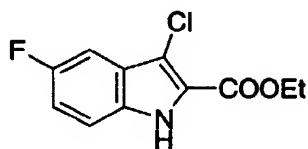


参考例 97 と同様の方法で、参考例 144 で得た化合物と参考例 281 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 1.58–2.17 (6H, m), 2.70 (1H, br. s), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.23–4.28 (2H, m), 4.83 (1H, br), 7.34–7.41 (3H, m), 7.52 (1H, s), 9.76 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 542 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

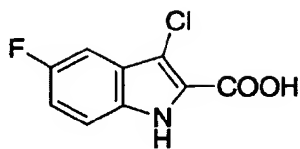
[参考例 283] 3-クロロ-5-フルオロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



5-フルオロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (2.0 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、氷冷下、N-クロロコハク酸イミド (1.4 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=5:1) で精製し、標題化合物 (1.9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dt,  $J=8.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.32–7.36 (2H, m), 8.91 (1H, br).

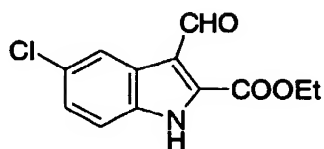
[参考例 284] 3-クロロ-5-フルオロインドール-2-カルボン酸



参考例 274 と同様の方法で、参考例 283 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.20 (1H, dt,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 12.12 (1H, br).

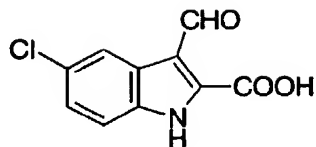
[参考例 285] 5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸 エチル エステル



N-メチルホルムアニリド (2.9 g) にオキシ塩化リン (2.0 ml) を加え、15 分間攪拌後、1,2-ジクロロエタン (50 ml) および 5-クロロインドール-2-カルボン酸 エチル エステル (4.0 g) を加え、1 時間加熱還流した。氷冷下、反応液を酢酸ナトリウム (14 g) の水溶液 (28 ml) に注ぎ、18 時間攪拌後、不溶物を濾取した。これを水およびジエチルエーテルで順次洗浄し、標題化合物 (3.56 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.44 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 10.53 (1H, s).

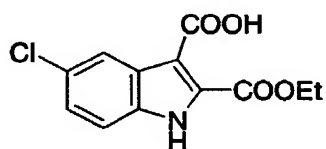
[参考例 286] 5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-カルボン酸



参考例 285 で得た化合物 (1.0 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を滴下し加え、50℃で2時間加熱攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (11 ml) を加え、攪拌後、析出した不溶物を濾取し、標題化合物 (0.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.39 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 10.58 (1H, s), 12.90 (1H, br).

[参考例 287] 5-クロロ-2-エトキシカルボニルインドール-3-カルボン酸

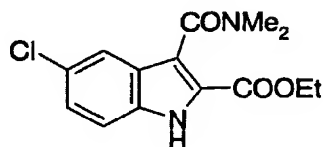


参考例 286 で得た化合物 (1.5 g) およびスルファミン酸 (1.7 g) を *tert*-ブタノール (30 ml) - 水 (30 ml) に溶解し、亜塩素酸ナトリウム (1.6 g) を加え8時間攪拌した。反応液を水にて希釈し酢酸 エチル エステルにて抽出し、1 規定塩酸水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (0.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.34 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=$

1. 4 Hz), 12.75 (1H, br).

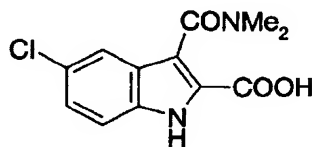
[参考例288] 5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]インドール-2-カルボン酸 エチル エステル



参考例287で得た化合物(0.7g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(0.26g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.43g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.0g)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、1規定塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをイソプロピルエーテル-ヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物(0.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.78 (3H, s), 3.04 (3H, s), 4.30 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 12.29 (1H, s).

[参考例289] 5-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]インドール-2-カルボン酸

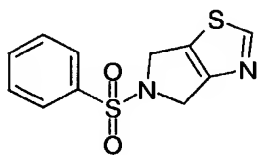




参考例 286 と同様の方法で、参考例 288 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.91 (6H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, s), 12.16 (1H, s).

[参考例 290] 5-(フェニルスルホニル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール

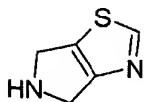


氷冷下、ベンゼンスルホンアミド (638 mg) および 4,5-ビス(ブロモメチル)チアゾール (M. Al. Hariri, O. Galley, F. Pautet, H. Fillion, Eur. J. Org. Chem. 1998, 593-594.) (1.10 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (60% 油性, 357 mg) を一気に加えて室温で 3 時間攪拌した。水および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸 エチル エステル = 9:1) で精製して標題化合物 (137 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.60-4.63 (2H, m), 4.70-4.73 (2H, m), 7.52-7.64 (3H, m), 7.88-7.92 (2H, m), 8.71 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 267 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 291] 5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール 2 臭化水素酸塩

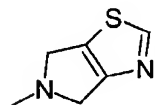


参考例 290 で得た化合物 (800 mg)、フェノール (800  $\mu$ l) および 47% 臭化水素酸水溶液 (5.00 ml) の混合物を 2 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸 エチル エステルおよび水を加えて分液し、水層を減圧下溶媒留去した。残渣に酢酸 エチル エステルを加えて析出物を濾取、乾燥して標題化合物 (521 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.42 (2H, br s), 4.56 (2H, br s), 9.14 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 127 ( $M+H$ ) $^+$ .

[参考例 292] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール

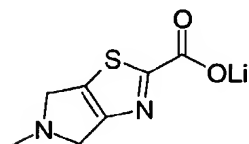


参考例 9 に記載された方法と同様にして、参考例 291 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.67 (3H, s), 3.95–3.99 (2H, m), 4.01–4.05 (2H, m), 8.69 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 141 ( $M+H$ ) $^+$ .

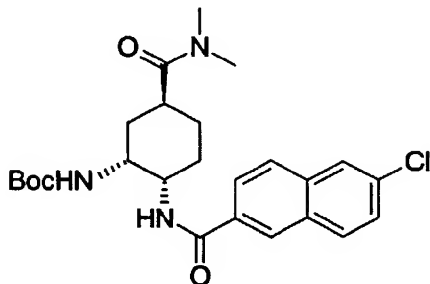
[参考例 293] 5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 5 に記載された方法と同様にして、参考例 292 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.52 (3H, s), 3.73 (2H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 3.87 (2H, t,  $J=3.2\text{ Hz}$ ).

[参考例294] (1R, 2S, 5S) - 2 - [ (6-クロロ-2-ナフトイル) アミノ] - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

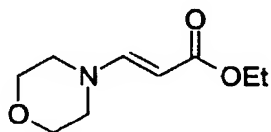


参考例97と同様の方法で、参考例144で得た化合物および6-クロロナフトレン-2-カルボン酸 (Eur. J. Chem-Chim. Ther., 1984年, 19巻, 205-214頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-2.00 (15H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.00-4.20 (1H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.75-4.95 (1H, m), 7.44 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.70-7.95 (5H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 474 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例295] (E) - 3 - (モルホリン-4-イル) - 2 - アクリル酸 エチル エステル



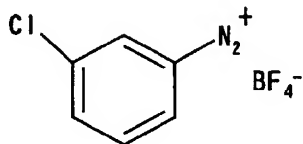
プロピオン酸 エチル エステル (2.0ml) を塩化メチレン (20ml)

に溶解し、氷冷下モルホリン（1.70 ml）を滴下した。室温にて1時間攪拌後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）で精製して、標題化合物（3.72 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.21 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3.71 (4H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.70 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ).

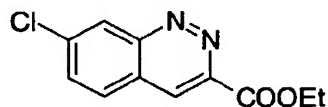
MS (FAB)  $m/z$ : 186 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例296] 3-クロロベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート



3-クロロアニリン（2.0 g）を水（30 ml）、濃塩酸（3.5 ml）の混合溶媒に溶解し、氷冷下亜硝酸ナトリウム（1.30 g）を加えて10分間攪拌した。濃塩酸（5.3 ml）、テトラフルオロホウ酸ナトリウム（6.90 g）を加えて氷冷下で30分間攪拌後、析出物を濾取し、水、メタノール、ジエチルエーテルで洗浄して標題化合物（2.63 g）を得た。このまま次の反応に用いた。

[参考例297] 7-クロロシンノリン-3-カルボン酸 エチル エステル

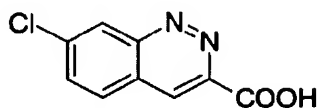


参考例295で得た化合物（1.45 g）をアセトニトリル（100 ml）に溶解し、参考例296で得た化合物（1.73 g）を加えて室温にて1時間攪拌した後、7日間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン→塩化メチレン：酢酸 エチル エステル＝10

: 1、次いで、ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1→1：1）で精製し、  
 標題化合物（0.25 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

[参考例298] 7-クロロシンノリン-3-カルボン酸

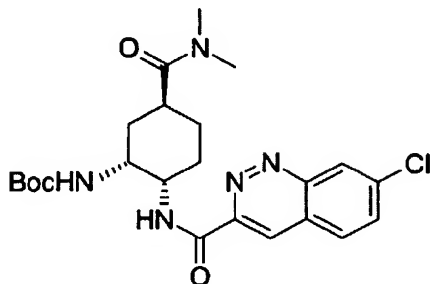


参考例286と同様の方法で、参考例297で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.02 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.90 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 209 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例299] (1R, 2S, 5S)-2- {[ (7-クロロシンノリン-3-イル) カルボニル] アミノ} -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



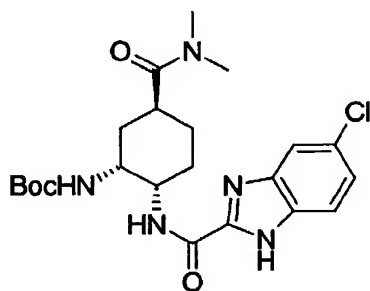
参考例97と同様の方法で参考例144で得た化合物および参考例298で得

た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (9H, s), 1.80–2.20 (5H, m), 2.72 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.49 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ), 4.30–4.45 (2H, m), 4.87 (1H, br), 7.77 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (2H, br), 8.72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 476 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例300] (1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロ–1H–ベンズイミダゾール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



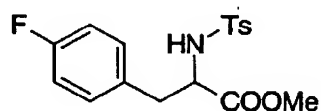
参考例143で得た化合物(235mg)のテトラヒドロフラン(5.0ml)溶液に10%パラジウム炭素(50mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応混液を濾過し、濾液を濃縮して得た生成物と5–クロロベンズイミダゾール–2–カルボン酸(Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989年, 62巻, 2668頁)(165mg)のN,N–ジメチルホルムアミド(5.0ml)溶液に、1–ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(100mg)および1–(3–ジメチルアミノプロピル)–3–エチルカルボジイミド 塩酸塩(171mg)を室温にて加え、4日間攪拌した。反応混液を濃縮後、塩化メチレン、炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下

留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝１０：１）を用いて精製し、標題化合物（２５０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : １．０１－２．００（６Ｈ，ｍ），１．３４（９Ｈ，ｓ），２．７９（３Ｈ，ｓ），２．８０－２．９５（１Ｈ，ｍ），２．９８（３Ｈ，ｓ），３．８９－４．０６（２Ｈ，ｍ），７．０８（１Ｈ，ｄ， $J=6.6\text{ Hz}$ ），７．３１（１Ｈ，ｄ， $J=8.5\text{ Hz}$ ），７．６２（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），８．４７（１Ｈ，ｄ， $J=8.5\text{ Hz}$ ），１３．４６（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）。

$\text{MS (ESI)} m/z$ : ４６６ ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

〔参考例３０１〕 ３－（４－フルオロフェニル）－２－{〔（４－メチルフェニル）スルホニル〕アミノ} プロピオン酸 メチル エステル



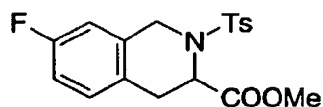
２－アミノ－３－（４－フルオロフェニル）プロピオン酸 メチル エステル（２．０１ｇ）、塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．２５ｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（３０９ｍｇ）をクロロホルム（３０ｍｌ）に溶解し、ピリジン（３．０ｍｌ）を加え、４．５時間加熱還流した。さらに塩化ｐ－トルエンスルホニル（２．２０ｇ）を加え、３．５時間加熱還流した。反応液を、氷、１規定塩酸（１７ｍｌ）に注ぎ分液した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝９：１→２：１）で精製し、標題化合物（２．８９ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : ２．４１（３Ｈ，ｓ），２．９０－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．５１（３Ｈ，ｓ），４．１０－４．２０（１Ｈ，ｍ），５．０４（１Ｈ，ｄ， $J=9.0\text{ Hz}$ ），６．８５－６．９５（２Ｈ，ｍ），７．００－

7.10 (2H, m), 7.20–7.30 (2H, m), 7.60–7.70 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 352 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例302] 7-フルオロ-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステル



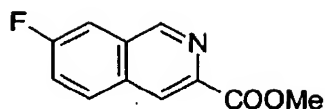
参考例301で得た化合物 (1.50 g)、パラホルムアルデヒド (207 mg) をクロロホルム (40 ml) に溶解し、アルゴン置換した。次いでトリフルオロボラン-ジエチルエーテル錯体 (1.20 ml) を加え、室温で7.5時間攪拌した。反応液を氷、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=3:1) で精製し、標題化合物 (1.45 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 3.15 (2H, d, J=3.9 Hz), 3.46 (3H, s), 4.45 (1H, d, J=15.9 Hz), 4.69 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.01 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.70–6.80 (1H, m), 6.80–6.90 (1H, m), 7.00–7.10 (1H, m), 7.29 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.72 (2H, d, J=8.3 Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 364 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例303] 7-フルオロイソキノリン-3-カルボン酸 メチル エステル



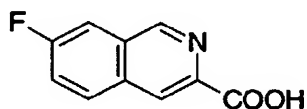


参考例 302 で得た化合物 (1.45 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解した。この反応液に、酸素を導入し、100℃で3.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=1:1) で精製し、標題化合物 (0.59 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.07 (3H, s), 7.55–7.65 (1H, m), 7.65–7.75 (1H, m), 8.00–8.05 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 304] 7-フルオロイソキノリン-3-カルボン酸 塩酸塩



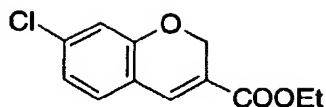
参考例 303 で得た化合物 (1.45 g) を濃塩酸 (18 ml) に溶解し、2.5時間加熱還流した。反応液を冷却し、析出晶をろ取し、水で洗浄後乾燥し、標題化合物 (0.46 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.90–8.00 (1H, m), 8.15–8.25 (1H, m), 8.40–8.50 (1H, m), 8.82 (1H, s), 9.55 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 192 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 305] 7-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸 エチル エス

テル

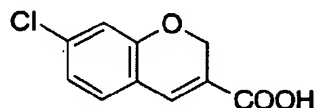


4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (Acta. Chem. Scand., 1999年, 53巻, 258頁) (510mg) をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性, 157mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に2-ジエチルホスホノアクリル酸 エチル エステル (J. Org. Chem. 1978年, 43巻, 1256頁) (769mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) を加え室温で2時間攪拌した後一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水とジエチルエーテルを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 10:1) により精製し、標題化合物 (247mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.99 (2H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=1.0\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$ : 238 ( $\text{M}^+$ ).

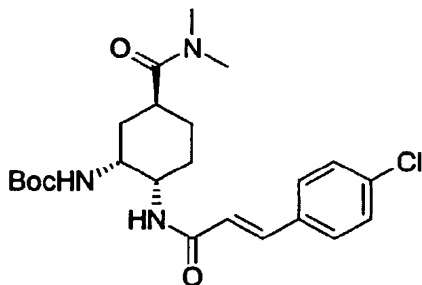
[参考例306] 7-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸



参考例274と同様の方法で、参考例305で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.92 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, s).  $\text{MS (EI) } m/z$ : 210 ( $\text{M}$ ) $^+$ .

[参考例307] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(E) - 3 - (4-クロロフェニル) - 2-プロペノイル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

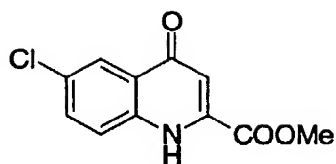


参考例97と同様の方法で参考例144で得た化合物および4-クロロ桂皮酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-1.55 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.60-2.30 (4H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.01 (1H, br s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.78 (1H, br. s), 6.30 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ).

$\text{MS (ESI) } m/z$ : 450 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例308] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸 メチル エステル

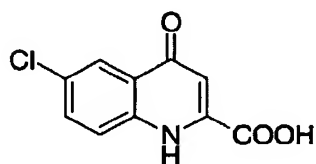


4-クロロアニリン（12.76 g）のメタノール（150 ml）溶液にアセチレンジカルボン酸 ジメチル エステル（13.5 ml）を加えて8時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジフェニルエーテル（70 ml）に溶解し、240℃で4時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、ヘキサンとジエチルエーテルの混合溶媒を加えて析出した結晶を濾取、洗浄し、標題化合物（11.09 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.97 (3H, s), 7.76 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$  Hz), 7.90–8.05 (2H, m), 12.28 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 238 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例309] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボン酸

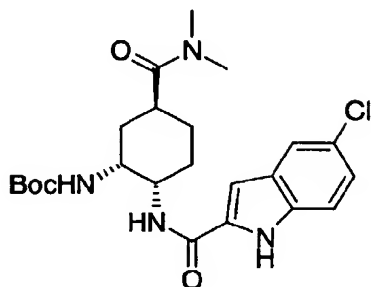


参考例286と同様の方法で、参考例308で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.90–7.05 (1H, m), 7.90–8.05 (2H, m), 10.10–10.30 (1H, m), 12.13 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 224 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 310] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



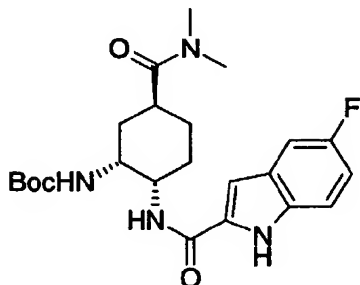
参考例 97 で得た化合物 (5.00 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、水 (10 ml) および水酸化リチウム (263 mg) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応混液を濾過し、濾液を濃縮し、得られた残さとジメチルアミン塩酸塩 (1.85 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1.75 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.32 g)、およびジイソプロピルエチルアミン (11.3 ml) を室温にて加え、2 日間攪拌した。反応混液を濃縮後、塩化メチレン、炭酸水素ナトリウム水溶液および水を加え分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：アセトン = 2 : 1 → 1 : 1) を用いて精製し、標題化合物 (4.59 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.60–1.76 (2H, m), 1.73 (9H, s), 1.76–1.87 (1H, m), 1.93 (1H, br. s), 2.14 (1H, br. s), 2.28 (1H, br. s), 2.65 (1H, br. s), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 4.01 (1H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.84 (1H, br. s), 6.81 (

1 H, b r . s ) , 7 . 2 0 ( 1 H, d d, J = 8 . 8 , 1 . 9 H z ) , 7 . 3 6 ( 1 H, d, J = 8 . 8 H z ) , 7 . 5 9 ( 1 H, b r . s ) , 8 . 0 2 ( 1 H, b r . s ) , 1 0 . 0 6 ( 1 H, b r . s ) .

MS ( F A B ) m / z : 4 6 5 ( M + H ) <sup>+</sup>.

[参考例 3 1 1] ( 1 R, 2 S, 5 S ) - 2 - { [ ( 5 - フルオロインドール - 2 - イル ) カルボニル ] アミノ } - 5 - [ ( ジメチルアミノ ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 t e r t - ブチル エステル



1) 参考例 9 1 と同様に、参考例 9 6 で得た化合物と 5 - フルオロインドール - 2 - カルボン酸から、( 1 S, 3 R, 4 S ) - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - { [ ( 5 - フルオロインドール - 2 - イル ) カルボニル ] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステルを得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1 . 2 6 ( 3 H, t, J = 7 . 1 H z ) , 1 . 5 2 ( 9 H, s ) , 1 . 6 7 - 2 . 4 1 ( 7 H, m ) , 3 . 9 7 ( 1 H, b r . s ) , 4 . 1 5 ( 2 H, q, J = 7 . 1 H z ) , 4 . 0 8 - 4 . 2 2 ( 1 H, m ) , 6 . 8 3 ( 1 H, s ) , 7 . 0 0 - 7 . 0 5 ( 1 H, m ) , 7 . 3 2 - 7 . 3 6 ( 1 H, m ) , 8 . 0 2 ( 1 H, s ) , 9 . 5 1 ( 1 H, s ) .

MS ( F A B ) m / z : 4 4 8 ( M + H ) <sup>+</sup>.

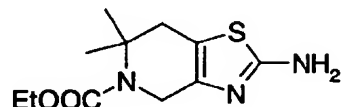
2) 参考例 3 1 0 と同様の方法で、上記化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1 . 5 2 ( 9 H, s ) , 1 . 5 7 - 1 . 7 9 ( 2 H, m ) , 1 . 7 9 - 2 . 0 0 ( 2 H, m ) , 2 . 1 4 ( 1 H, b r . s ) , 2 .

3.1 (1H, br. s), 2.65 (1H, br. s), 2.95 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.02 (1H, br. s), 4.17–4.25 (1H, m), 4.80 (1H, br. s), 6.82 (1H, br. s), 7.02 (1H, dt,  $J=2.3, 9.0$  Hz), 7.24 (1H, br. s), 7.35 (1H, dd,  $J=9.0, 4.3$  Hz), 7.91 (1H, br. s), 9.49 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 447 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例312] 2-アミノ-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル

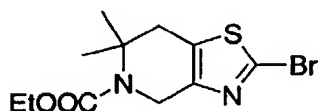


アルゴン気流下、シアン化銅(I) (918mg) をテトラヒドロフラン (50ml) に懸濁し、−20℃まで冷却した後、*n*-ブチルリチウム (1.56規定ヘキサン溶液、6.41ml) を5分間で滴下し、−20℃で30分間攪拌した。この反応液を−50℃まで冷却した後、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.00モルヘキサン溶液) を20分間で滴下し、−50℃で1時間攪拌した。この反応液に2,2-ジメチル-5-オキソ-5,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 エチル エステル (Helv. Chim. Acta, 1998年, 81巻, 303頁) (986mg) を含むテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を5分間で滴下し、−50℃で2時間攪拌した。−20℃まで昇温した後、臭素 (4.90ml) を一度に滴下し、−20℃で30分間攪拌した。反応液に水および酢酸 エチル エステルを加えて分液し、有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、チオ尿素 (760mg) を加えて50℃で終夜攪拌した。溶媒を留去した後、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル：ヘキサン＝4：1）で精製し標題化合物（412mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54 (6H, s), 2.65–2.67 (2H, m), 4.09 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.44–4.46 (2H, m), 4.78 (2H, br. s).

[参考例313] 2-ブロモ-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル



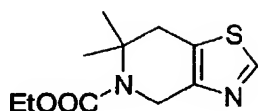
臭化第二銅（431mg）をアセトニトリル（8ml）に懸濁し、亜硝酸 tert-ブチル（249mg）を室温で滴下した。反応液に氷冷下で参考例312で得た化合物（412mg）のアセトニトリル溶液（8ml）を加えた後50℃まで昇温し、15分間攪拌した。溶媒を留去し、残さにジエチルエーテルおよび10%塩酸を加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝6：1）により精製し、標題化合物（151mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.55 (6H, s), 2.79–2.81 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.65–4.67 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 319 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例314] 6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 エチル エステル

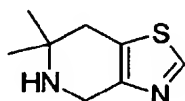




参考例 3 1 3 で得た化合物 (4 3 2 m g) のジエチルエーテル溶液 (5 m l) に  $-78^{\circ}\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1. 5 6 規定ヘキサン溶液, 1. 0 4 m l) を加えて  $-78^{\circ}\text{C}$  で 3 0 分間攪拌した。この反応液に水およびジエチルエーテルを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去して標題化合物 (3 0 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 2 8 (3 H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 5 5 (6 H, s), 2. 9 0 (2 H, s), 4. 1 2 (2 H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4. 7 5 (2 H, m), 8. 6 3 (1 H, s).

[参考例 3 1 5] 6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-c] ピリジン



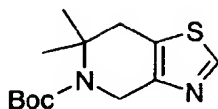
参考例 3 1 4 で得た化合物 (3 0 7 m g) を水 (5 m l), エタノール (5 m l) およびジオキサン (5 m l) の混合溶媒に溶解し、この反応液に水酸化リチウム (5 9 8 m g) を加えて 7 日間加熱還流した。室温まで放置した後、水および塩化メチレンを加えて分液し、さらに水層を塩化メチレンで 6 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、標題化合物 (2 0 7 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 2 3 (6 H, s), 2. 7 1-2. 7 3 (2 H, m), 4. 0 9-4. 1 1 (2 H, m), 8. 6 1 (1 H, s).

$\text{MS (ESI)} m/z$ : 1 6 8 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 3 1 6] 6, 6-ジメチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ [4, 5-c]

ピリジン-5 (4H) -カルボン酸 tert-ブチル エステル

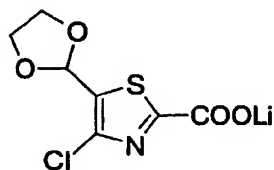


参考例 315 で得た化合物 (207 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (404 mg) および 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (151 mg) を加えて室温で 2 時間攪拌した。さらにジ-tert-ブチルジカルボナート (404 mg) を加えて室温で終夜攪拌し、再びジ-tert-ブチルジカルボナート (1.00 g) を加えて 1 時間攪拌した。塩化メチレンおよび 10% 塩酸水溶液を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 4:1) で精製して標題化合物 (95.4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.52 (6H, s), 2.87 (2H, s), 4.69 (2H, s), 8.62 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 269 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

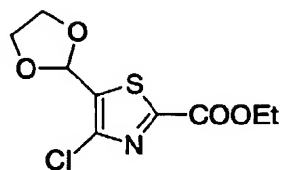
[参考例 317] 4-クロロ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル) チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



2,4-ジクロロチアゾール-5-カルバルデヒド エチレンアセタール (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992 年, 973 頁) (2.26 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、ドライアイス-アセトンで冷却下、n-ブチルリチウム (1.5 規定ヘキサン溶液, 6.8 ml) を

加え、20分間攪拌した後に同温度で炭酸ガスを導入した。そのまま室温まで1.5時間かけて徐々に昇温させた後、減圧下濃縮し、ヘキサンを加え粉末化し、濾取後、酢酸エチルエステルに懸濁し、再度粉末を濾取して標題化合物（1.65g）を得た。

〔参考例318〕 4-クロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-カルボン酸エチルエステル

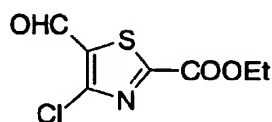


参考例317で得た化合物（242mg）、エタノール（0.2ml）をN,N-ジメチルホルムアミド（2ml）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（136mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（250mg）を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルおよび希塩酸を加え有機層を分離した。有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物（170mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.00-4.10 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.48 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.15 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 264 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

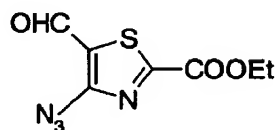
〔参考例319〕 4-クロロ-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステル



参考例 3 1 8 で得た化合物 (1 3 2 m g ) をジエチルエーテル (5 m l ) に溶解し、2 0 % 塩酸水溶液 (0 . 3 m l ) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (1 1 0 m g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1 . 4 6 (3 H, t,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 4 . 5 2 (2 H, q,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 1 0 . 1 2 (1 H, s) .

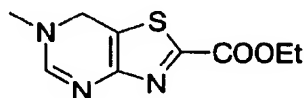
[参考例 3 2 0] 4-アジド-5-ホルミルチアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル



参考例 3 1 9 で得た化合物 (5 . 1 5 g ) をジメチルスルホキシド (3 0 m l ) に溶解し、アジ化ナトリウム (1 . 5 2 g ) を加え、室温で 2 . 5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、2 回水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 2 4 : 1) で精製し、標題化合物 (1 . 7 8 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1 . 4 5 (3 H, t,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 4 . 5 0 (2 H, q,  $J = 7 . 1 \text{ Hz}$ ) , 9 . 9 5 (1 H, s) .

[参考例 3 2 1] 6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリミジン-2-カルボン酸 エチル エステル



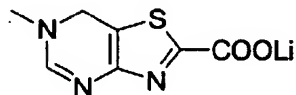
参考例 3 2 0 で得た化合物 (1 . 5 6 g ) を塩化メチレン (2 0 m l ) に溶解

し、酢酸（2 ml）、メチルアミン（2 規定テトラヒドロフラン溶液，2 ml）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.98 g）を加え攪拌した。1 時間後にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.98 g）を追加し、さらに 4.5 時間攪拌を継続した。反応液に 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液（100 ml）を加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、褐色油状物（1.43 g）を得た。この油状物をエタノール（50 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（2.0 g）を加え、常温常圧で水素添加反応に付した。2.5 時間後、触媒を濾去し、濾液を濃縮し、残さを塩化メチレン（30 ml）に溶解し、オルトギ酸トリメチル（0.7 ml）および三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体（0.3 ml）を加えて、室温で 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝97：3）で精製し、標題化合物（100 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.95 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.87 (2H, s), 7.06 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 226 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 322] 6-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ピリミジン-2-カルボン酸 リチウム塩

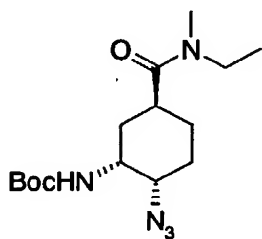


参考例 321 で得た化合物（463 mg）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、水酸化リチウム（54.1 mg）および水（4 ml）を加えて室温で 4.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、真空ポンプで乾燥して標題化合物（

460mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.86 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.03 (1H, s).

[参考例323] (1R, 2S, 5S) - 2-アジド-5- { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

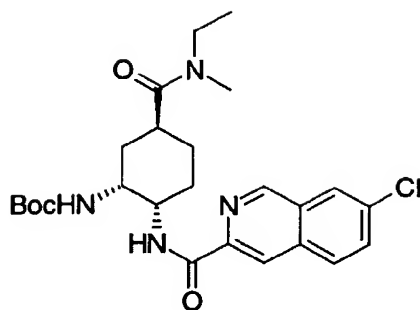


参考例250で得た化合物とエチルメチルアミンを縮合して、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08, 1.18 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.52-1.80 (4H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.89, 2.98 (3H, each s), 3.32, 3.39 (2H, each q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.74-3.76 (1H, m), 4.09-4.11 (1H, m), 4.60 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 326 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例324] (1R, 2S, 5S) - 2- { [ (7-クロロイソキノリン-3-イル) カルボニル ] アミノ } - 5- { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル } シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



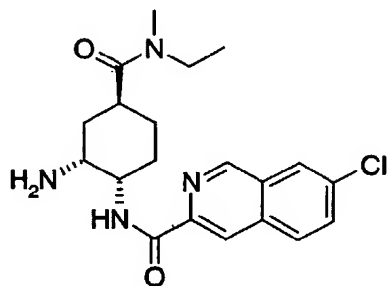
参考例 3 2 3 で得た化合物 (1. 4 4 g) をメタノール (2 0 m l) に溶解し、1 0 % パラジウム炭素 (1 5 0 m g) を加え、水素気流下攪拌した。2 4 時間後触媒を濾去後溶媒を減圧下濃縮し、無色油状物を得、これをそのまま次の反応に用いた。

上記油状物を塩化メチレン (3 0 m l) に溶解し、参考例 5 7 で得た化合物 (8 5 0 m g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (1. 2 7 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (9 0 0 m g)、N-メチルモルホリン (1. 3 4 g) を加え、室温で攪拌した。1 7 時間後、反応液に塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え分液した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 5 0) に付し、標題化合物 (1. 6 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 1 0, 1. 2 2 (3 H, e a c h t,  $J = 7. 1 \text{ Hz}$ ), 1. 4 3 (9 H, s), 1. 8 4 - 2. 1 7 (6 H, m), 2. 6 6 (1 H, b r. s), 2. 9 2, 3. 0 3 (3 H, e a c h s), 3. 3 5 - 3. 4 4 (2 H, m), 4. 2 0 - 4. 3 0 (2 H, m), 5. 3 0 (1 H, b r. s), 7. 7 0 (1 H, d,  $J = 8. 6 \text{ Hz}$ ), 7. 9 2 (1 H, d,  $J = 8. 6 \text{ Hz}$ ), 8. 0 0 (1 H, s), 8. 4 0 (1 H, b r. s), 8. 5 6 (1 H, s), 9. 0 3 (1 H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 4 8 9 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 2 5] N-((1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(7-クロロイソキノリン-3-イル)カルボニル]-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-7-クロロイソキノリン-3-カルボキサミド



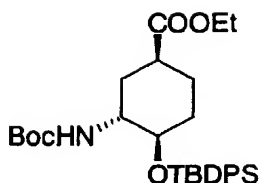
参考例 3 2 4 で得た化合物 (1.60 g) を塩酸エタノール溶液 (25 ml) に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、合わせた有機層を炭酸カリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留去した。残さにヘキサンを加え、沈殿をろ取り、標題化合物 (1.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.10, 1.23 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.26 (2H, br. s), 1.69–2.11 (6H, m), 2.89 (1H, br. s), 2.93, 3.05 (3H, each s), 3.38–3.45 (2H, m), 3.52 (1H, s), 4.18 (1H, br. s), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, br. s), 8.59 (1H, s), 9.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 389 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 2 6] (1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

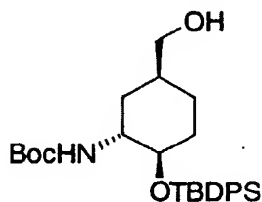




参考例 88 で得た化合物 (28.0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (500 ml) に溶かし、tert-ブチルジフェニルシリルクロリド (63.5 ml)、イミダゾール (19.9 g) を加えた。室温で 10 時間攪拌した後、反応液に酢酸 エチル エステルと水を加え分液した。水層から酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=1：0→47：3) で精製し、N, N-ジメチルホルムアミドが 0.4 分子混入した標題化合物 (52.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.38 (9H, s), 1.43–1.59 (3H, m), 1.63–1.67 (1H, m), 1.92–1.98 (1H, m), 2.25–2.32 (1H, m), 2.37–2.42 (1H, m), 3.66 (1H, br. s), 3.80 (1H, br. s), 4.16 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.34–7.46 (6H, m), 7.65–7.73 (4H, m).

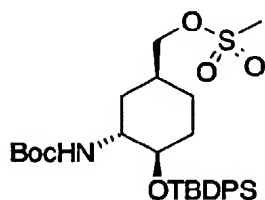
[参考例 327] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2- { [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } -5- (ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル



アルゴン置換下、0℃で乾燥ジエチルエーテル（100ml）に水素化リチウムアルミニウム（7.11g）を懸濁し、参考例326で得た化合物（52.5g）のジエチルエーテル溶液（500ml）を30分間かけて滴下した。0℃のまま30分間攪拌した後、反応液にメタノール（100ml）を滴下した。生じたスラリーをセライトでろ去し、ろ液を濃縮し、残さシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製して標題化合物（29.6g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.32–1.74 (16H, m), 1.87 (1H, t,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 3.35–3.55 (2H, m), 3.71 (1H, br. s), 3.79 (1H, br. s), 4.36 (1H, br. s), 7.34–7.44 (6H, m), 7.65–7.72 (4H, m).

[参考例328] メタンスルホン酸 ((1R\*, 3S\*, 4S\*)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メチル エステル

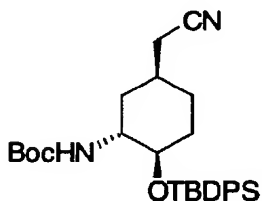


参考例327で得た化合物（29.5g）を塩化メチレン（200ml）、ピリジン（20ml）に溶かし、塩化メタンスルホン（9.5ml）を加え、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに酢酸 エチル エステル、水を加えて分液した。水層から酢酸 エチル エステルで抽出し、合わせた有機層を水で2回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1）で精製し、標題化合物（29.8g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.43–1.61 (5H, m), 1.86–1.89 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.77 (1H, br. s), 3.81 (1H, br. s), 4.10 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 4.32 (1H, br. s), 7.35–7.45 (6H, m), 7.64–7.68 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 562 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例329] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-5-(シアノメチル)シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

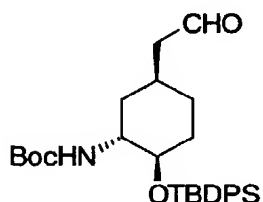


参考例328で得た化合物(29.8g)をN,N-ジメチルホルムアミド(400ml)に溶かし、シアン化ナトリウム(3.64g)を加えて、80℃で11時間攪拌した。反応液に酢酸エチルエステル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。水層から酢酸エチルエステルで2回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル=5:1)で精製し、標題化合物(20.6g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.43–1.68 (5H, m), 1.79–1.85 (1H, m), 1.88–1.95 (1H, m), 2.32 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, br. s), 3.82 (1H, br. s), 4.32 (1H, br. d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.35–7.45 (6H, m), 7.65–7.71 (4

H, m) .

[参考例 3 3 0] (1 R\*, 2 R\*, 5 S\*) - 2 - { [ t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} - 5 - (2 - オキソエチル) シクロヘキサンカルバミン酸 t e r t - ブチル エステル

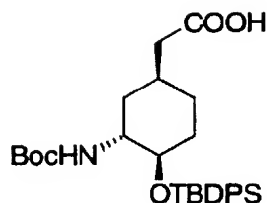


参考例 3 2 9 で得た化合物 (2. 0 0 g) を無水塩化メチレン (2 0 m l) に溶かし、アルゴンで置換した後、- 7 8 °C に冷却した。ここに水素化ジイソブチルアルミニウム (0. 9 5 M ヘキサン溶液、8. 5 5 m l) を滴下し、その後室温に昇温して 3 時間攪拌した。反応液を 0 °C に冷却し、メタノール (1 0 m l) を滴下した。生じたスラリーをセライトでろ去し、ろ液を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 1 : 0 → 4 9 : 1) で精製して標題化合物 (1. 4 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 0 7 (9 H, s) , 1. 3 8 (9 H, s) , 1. 4 3 - 1. 5 4 (5 H, m) , 1. 8 2 - 1. 8 8 (1 H, m) , 2. 0 6 (1 H, b r. s) , 2. 4 2 - 2. 4 3 (2 H, m) , 3. 7 2 (1 H, b r. s) , 3. 7 7 (1 H, b r. s) , 4. 3 8 (1 H, b r. s) , 7. 3 4 - 7. 4 4 (6 H, m) , 7. 6 5 - 7. 6 8 (4 H, m) , 9. 7 7 (1 H, t,  $J = 1. 7 \text{ Hz}$ ) .

MS (FAB)  $m/z$  : 4 9 6 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

[参考例 3 3 1] 2 - ( (1 R\*, 3 S\*, 4 S\*) - 3 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - { [ t e r t - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ} シクロヘキシル) 酢酸

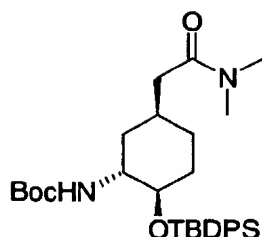


参考例 330 で得た化合物 (8.40 g) を水 (33 ml)、tert-ブタノール (120 ml) の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン (8.08 ml)、りん酸二水素ナトリウム二水和物 (2.64 g)、亜塩素酸ナトリウム (3.45 g) を加え室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン、水を加えて希釈し、水層は 1 規定塩酸水溶液で、pH を約 4 に調整した。分液し、水層から塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下に留去した。残さをカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、標題化合物 (7.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.22–1.63 (15H, m), 1.82 (1H, br. s), 2.17 (1H, br. s), 2.27–2.33 (1H, m), 3.69 (1H, br. s), 3.84 (1H, br. s), 7.00 (1H, br. s), 7.33–7.42 (6H, m), 7.63–7.65 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 512 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 332] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ}-5-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル] シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

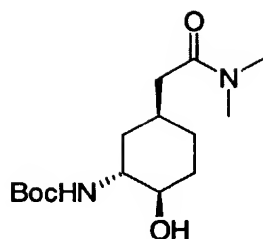


参考例 3 3 1 で得た化合物 (7. 6 2 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 5 0 m l) に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩 (6. 0 7 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (8. 5 6 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (1. 0 1 g)、トリエチルアミン (1 0. 3 m l) を加え室温で 4 日攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。水層から塩化メチレンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸 エチル エステル=1:1) で精製した。溶媒を留去して、ヘキサンを加え、生じた白色の沈殿をろ取し、標題化合物 (6. 4 2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 0 8 (9H, s), 1. 3 8 (9H, br. s), 1. 4 3-1. 5 5 (5H, m), 1. 7 9-1. 8 6 (1H, m), 2. 0 3 (1H, br. s), 2. 2 1-2. 3 2 (2H, s), 2. 9 4 (3H, s), 3. 0 3 (3H, s), 3. 7 4 (1H, br. s), 3. 8 0 (1H, br. s), 4. 4 9 (1H, br. s), 7. 3 3-7. 4 4 (6H, m), 7. 6 4-7. 6 9 (4H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 539 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 3 3 3] (1R\*, 2R\*, 5S\*)-5-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-ヒドロキシシクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル

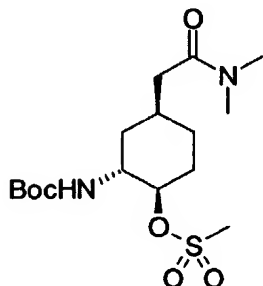


参考例 3 3 2 で得た化合物 (6. 3 6 g) をテトラヒドロフラン (5 0 m l) に溶かし、フッ化テトラブチルアンモニウム (1 規定テトラヒドロフラン溶液, 1 7. 8 5 m l) を加え、室温で 1 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=2 4 : 1) で精製し、標題化合物 (3. 4 9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 4 4 (9 H, s), 1. 4 6–1. 6 0 (4 H, m), 1. 7 9–1. 8 4 (2 H, m), 2. 2 8–2. 3 5 (3 H, s), 2. 8 2 (1 H, b r. s), 2. 9 5 (3 H, s), 3. 0 1 (3 H, s), 3. 5 6 (2 H, b r. s), 4. 6 7 (1 H, b r. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 3 0 1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 3 4] メタンスルホン酸 (1 R\*, 2 R\*, 4 S\*) – 2 – [ (t e r t – ブトキシカルボニル) アミノ] – 4 – [2 – (ジメチルアミノ) – 2 – オキソエチル] シクロヘキシル エステル



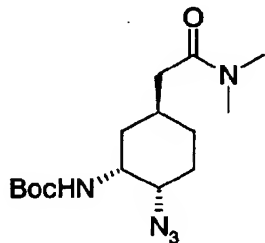
参考例 3 3 3 で得た化合物 (8. 0 5 m g) を塩化メチレン (5 0 m l) に溶かし、アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、塩化メタンスルホン (2. 7 0

m l) を滴下した。0℃に昇温し30分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて分液し、水層から塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝1：1→0：1）で精製し、標題化合物（3.63 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 1.59–1.74 (4H, m), 1.85–2.30 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.79–3.83 (1H, m), 4.72 (1H, br. s), 4.91 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 379 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例335] (1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-アジド-5-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]シクロヘキサンカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例334で得た化合物（3.62 g）をN, N-ジメチルホルムアミド（20 ml）に溶かし、アジ化ナトリウム（3.11 g）を加え、75℃で17時間攪拌した。反応液を水と酢酸 エチル エステルの混合液に注ぎ、分液した。水層から酢酸 エチル エステルで2回抽出し、合わせた有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸 エチル エステル）で精製し、標題化合物（1.30 g）を得た。

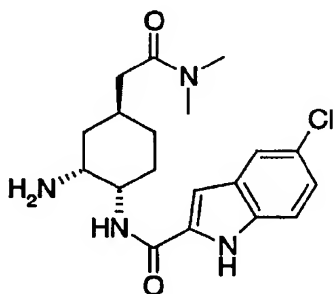
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14–1.21 (1H, m), 1.33–1



. 40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.61–1.71 (1H, m),  
1.78–1.91 (3H, m), 2.22–2.27 (3H, m), 2.94  
(3H, s), 3.00 (3H, s), 3.60–3.62 (1H, m), 3.  
97 (1H, br. s), 4.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 326 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例336] N-{(1R\*, 2S\*, 4R\*)-2-アミノ-4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

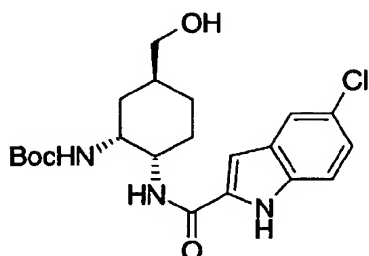


参考例324と同様の方法で、参考例335で得た化合物を接触還元した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合して得られた生成物を、参考例69と同様に処理し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.16–1.19 (1H, m), 1.51–1.56 (1H, m), 1.70–1.73 (1H, m), 1.81–1.91 (2H, m), 1.99–2.03 (1H, m), 2.19–2.30 (3H, m), 2.83 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.63 (1H, br. s), 4.08 (1H, br. s), 7.19 (1H, dd, J=8.7, 1.7 Hz), 7.35 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.22 (3H, br. s), 8.62 (1H, d, J=7.1 Hz), 11.91 (1H, s).

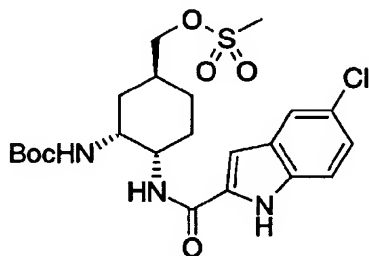
MS (ESI)  $m/z$ : 377 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 3 3 7] (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルバミン酸 *tert*-ブチル エステル



参考例 1 2 9 の 2) と同様の方法により、参考例 9 7 で得た化合物から標題化合物を得た。

[参考例 3 3 8] メタンスルホン酸 ((1 S, 3 R, 4 S) - 3 - [ ( *tert* - ブトキシカルボニル) アミノ ] - 4 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) メチル エステル



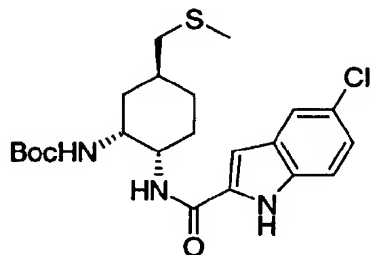
参考例 3 3 7 で得た化合物 (5 0 0 m g) とトリエチルアミン (3 2 9 m l) をテトラヒドロフラン (8 m l) - 塩化メチレン (8 m l) に懸濁し、- 7 8 ℃ に冷却した。この溶液に塩化メタンスルホン酸 (1 3 8 m l) を滴下した後、液温を - 5 ℃ まで徐々に昇温し、同温で 1 5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残さに水を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (6 5 4 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 5 7 (9 H, s) , 1. 8 4 - 2. 0 1 (4 H, m) , 2. 2 8 - 2. 3 1 (1 H, m) , 3. 0 4 (3 H, s) , 3. 6 8

(1H, s), 3.74–3.75 (1H, m), 3.91–3.93 (1H, m), 4.02–4.12 (2H, m), 4.18–4.20 (1H, m), 4.85 (1H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.60 (1H, s), 8.02 (1H, br. s), 9.27 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例339] (1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(メチルスルファニル)メチル]シクロヘキサンカルバミン酸 tert–ブチル エステル

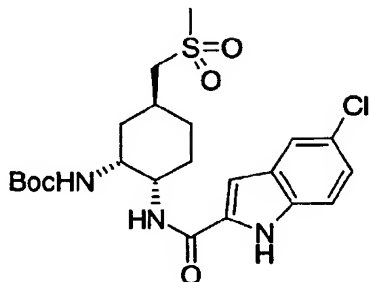


参考例338で得た化合物(654mg)をN, N–ジメチルホルムアミド(8ml)に溶解し、15%ナトリウムチオメトキシド水溶液(1.8ml)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸 エチル エステルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=24:1)で精製し、標題化合物(492mg)を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.87–3.04 (13H, m), 3.91–3.94 (1H, m), 4.12–4.15 (1H, m), 4.95 (1H, br. s), 6.81 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 1.2$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.57 (1H, s), 9.82 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 452 (M+H)<sup>+</sup>.

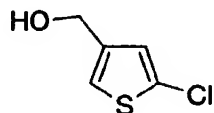
[参考例 340] (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (メチルスルホニル) メチル] シクロヘキサンカルバミン酸 tert - ブチル エステル



参考例 339 で得た化合物 (300mg) を塩化メチレン (10ml) に溶かし、0℃で攪拌下 m - クロロ過安息香酸 (70%, 400mg) を加えた。そのまま 1 時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 24:1) で精製後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸 エチル エステルにより分液した後、有機層を濃縮し、標題化合物 (254mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 - 2.19 (13H, m), 2.22 - 2.30 (2H, m), 2.89 - 3.25 (7H, m), 3.93 - 4.15 (2H, m), 4.98 (1H, br. s), 6.82 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, br. s), 9.54 (1H, br. s).

[参考例 341] (5 - クロロチエン - 3 - イル) メタノール

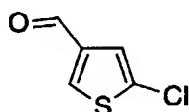


5 - クロロチオフェン - 3 - カルボン酸 (Monatsh. Chem., 19

89年, 120巻, 53頁) (6.93 g) をテトラヒドロフラン (750 ml) に溶解し、トリエチルアミン (27.3 ml)、クロロギ酸エチル (18.7 ml) を加え、室温で2時間半攪拌した。さらに、水素化ほう素ナトリウム (19.3 g) の水溶液 (41 ml) を10分間にわたって滴下し、その後室温で18.5時間攪拌した。反応液に酢酸を加えて酸性とした後、溶媒を減圧下留去した。残さに水と塩化メチレンを加え、分離後、有機層を水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸・エチル エステル:ヘキサン=1:4) で精製し、標題化合物 (5.17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63 (1H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 6.98–6.99 (1H, m).

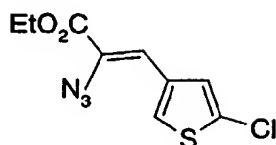
[参考例342] 5-クロロチオフェン-3-カルバルデヒド



参考例341で得た化合物 (5.17 g) を塩化メチレン (400 ml) に溶解し、二酸化マンガン (51.3 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液をろ過後、溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (2.84 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.35 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 9.75 (1H, s).

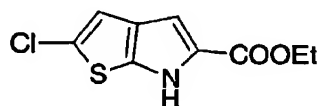
[参考例343] 2-アジド-3-(5-クロロチエン-3-イル) アクリル酸  
エチル エステル



20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液 (10.7 ml) にエタノール (15 ml) を加え、0℃に冷却した後、参考例342で得た化合物 (1.01 g) とアジド酢酸 エチル エステル (3.55 g) の混合物を30分間にわたって滴下し、0℃で3時間攪拌した。反応液に冷塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸 エチル エステル : ヘキサン = 1 : 49) で精製し、標題化合物 (1.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 4.34 (2H, q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 7.39 (1H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ).

[参考例344] 2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カルボン酸 エチル エステル

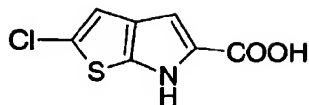


参考例343で得た化合物 (0.97 g) をキシレン (20 ml) に溶解し、30分間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧下留去した。残さにヘキサンを加え、生じた固体をろ取し、標題化合物 (0.608 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.38 (3H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 4.35 (2H, q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ ), 9.32 (1H, br).

[参考例345] 2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-カル

ボン酸

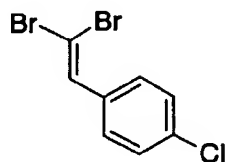


参考例 274 と同様の方法で、参考例 344 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.35 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 200 ( $\text{M-H}^-$ ).

[参考例 346] 1-クロロ-4-(2,2-ジブロモビニル)ベンゼン

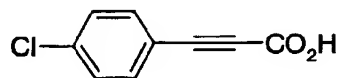


4-クロロベンズアルデヒド (2.81 g) を塩化メチレン (300 ml) に溶解し、四臭化炭素 (13.3 g)、トリフェニルホスフィン (21.0 g) を加え、室温で 90 分間攪拌した。析出した不溶物をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮した。残さを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=20:1) により精製し、標題化合物 (5.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.33 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, s), 7.47 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ).

MS (EI)  $m/z$ : 296 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 347] 3-(4-クロロフェニル)-2-プロピオール酸



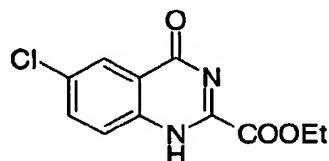
参考例 346 で得た化合物 (1.0 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に

溶解し、*n*-ブチルリチウム（1.59規定ヘキサン溶液，4.46ml）をアルゴン気流下 $-78^{\circ}\text{C}$ で滴下した。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液を再び $-78^{\circ}\text{C}$ まで冷却し、炭酸ガス気流下2分間攪拌した後、室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮した後、残さに飽和食塩水と酢酸エチルエステルを加えて分液した。水層に3規定塩酸を加え、酸性にして酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、標題化合物（453mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.55 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 13.90 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 180 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例348] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボン酸エチルエステル



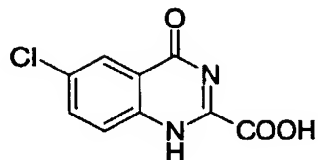
2-アミノ-5-クロロベンズアミド（2.50g）のピリジン（15ml）溶液に塩化オキソ酢酸エチルエステル（2.0ml）を加えて18時間室温下で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残さを酢酸（50ml）に溶解し、無水酢酸（5.0ml）を加えて16時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去し、残さにエタノールを加えて析出した結晶を濾取、洗浄し、標題化合物（2.71g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 12.85 (1H, br. s).



MS (ESI)  $m/z$  : 253 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例349] 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボン酸

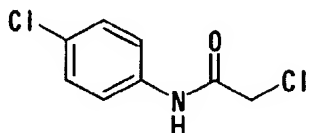


参考例348で得た化合物(1.26g)の水(5ml)-テトラヒドロフラン(15ml)の混合溶液に水酸化リチウム(263mg)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を氷冷下、1規定塩酸(11ml)で中和し、1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、水洗し、標題化合物(0.96g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.50-8.20 (3H, m), 12.44 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 265 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>.

[参考例350] 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル)アセトアミド

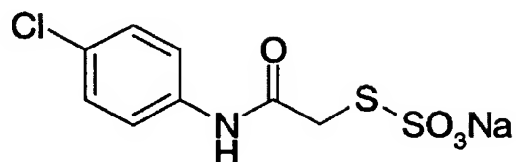


p-クロロアニリン(3.82g)を酢酸エチルエステル(30ml)に溶解し、室温で塩化クロロアセチル(2.39ml)を加えて1時間攪拌した。反応液を60℃で3.5時間加熱攪拌した後、析出した結晶を濾取して標題化合物(4.78g)を得た。さらに、濾液を約1/4に濃縮し、析出した結晶を濾取し、標題化合物(1.01g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.19 (2H, s), 7.33 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.22 (1H, b

r. s) .

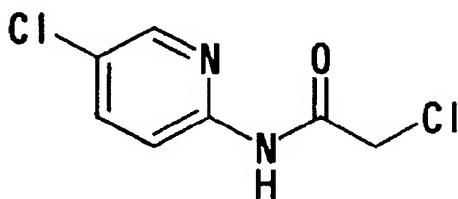
[参考例 3 5 1] S - [ 2 - ( 4 - クロロアニリノ ) - 2 - オキソエチル ] チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 0 で得た化合物 ( 5 . 7 9 g ) をエタノール ( 1 4 0 m l ) に溶解し、 7 0 ° C で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 ( 7 . 0 4 g ) の水溶液 ( 1 4 0 m l ) を一度に加えて 1 . 5 時間加熱還流した。反応液を約 1 / 1 0 に濃縮し、析出した粉末を濾取して標題化合物 ( 8 . 2 0 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  : 3 . 7 3 ( 2 H , s ) , 7 . 3 5 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  ) , 7 . 5 7 ( 2 H , d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  ) , 1 0 . 3 0 ( 1 H , s ) .

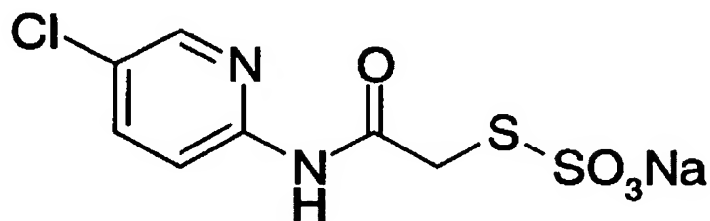
[参考例 3 5 2] 2 - クロロ - N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アセトアミド 塩酸塩



2 - アミノ - 5 - クロロピリジン ( 3 . 8 5 g ) を酢酸 エチル エステル ( 6 0 m l ) に溶解し、室温で塩化クロロアセチル ( 2 . 3 9 m l ) を加えて 1 時間攪拌した。反応液を 6 0 ° C で 3 0 分間加熱攪拌した後、塩化クロロアセチル ( 0 . 5 m l ) を追加してさらに 6 0 ° C で 1 時間攪拌した。析出している粉末を濾取し、標題化合物 ( 6 . 1 8 g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.36 (2H, s), 7.94 (1H, d,  $J=8.8$ , 2.7 Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.03 (1H, s).

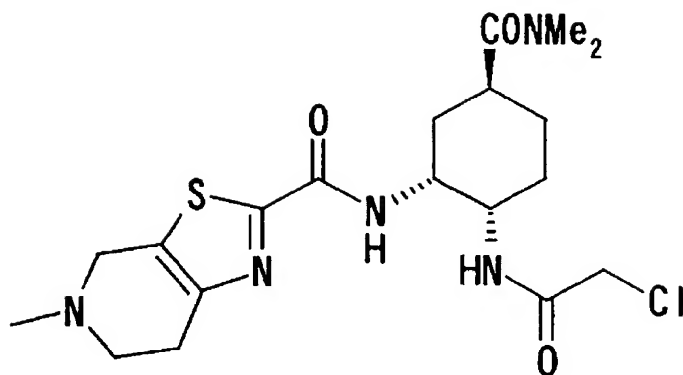
[参考例 353] S- {2- [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 352 で得た化合物 (6.18 g) をエタノール (130 ml) に溶解した溶液に、80℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5水和物 (6.35 g) と炭酸水素ナトリウム (2.15 g) を溶解した水溶液 (130 ml) を一度に加えて外温 110℃で2時間加熱還流した。減圧下濃縮乾固し、残さにエタノール (500 ml) を加えて加熱し2回抽出した。抽出液を約 1/20 に濃縮して、ジエチルエーテルを加えて析出する不溶物を濾取し、標題化合物 (6.65 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.77 (2H, s), 7.89 (1H, d,  $J=9.0$ , 2.7 Hz), 8.09 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.57 (1H, s).

[参考例 354] N- { (1R, 2S, 5S) -2- [(2-クロロアセチル) アミノ] -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

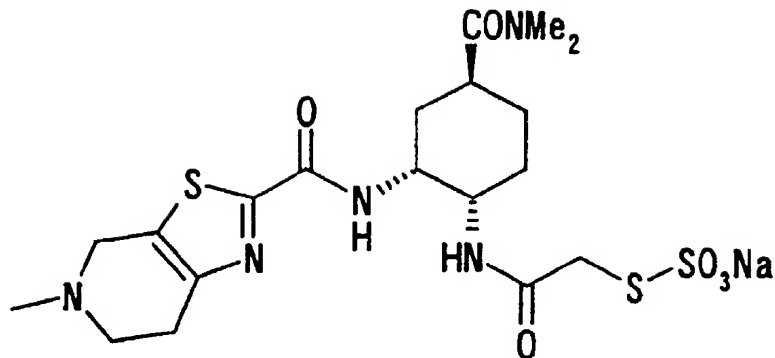


参考例 253 で得た化合物 (100 mg) を酢酸 エチル エステル (10 ml) に溶解し、塩化クロロアセチル (21.6  $\mu$ l) を加えて 60℃ で 30 分間加熱攪拌した。放冷後不溶物を濾取して塩化メチレン-メタノールに溶解後、減圧下溶媒を留去して粗製の標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–2.00 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.00–3.25 (5H, m), 3.17 (3H, s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.96 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.00–4.15 (1H, m), 4.02 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 4.45–4.70 (2H, m), 7.85–8.00 (1H, br), 8.12 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 442 ( $M+H$ ) $^+$ .

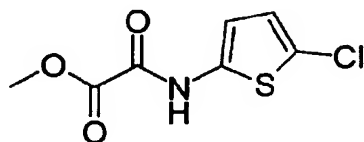
[参考例 355] S- {2- [ ( (1S, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] -2-オキソエチル} チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 354 で得た化合物 (106 mg) をエタノール (1.5 ml) に溶解し、90℃で攪拌下にチオ硫酸ナトリウム 5 水和物 (55 mg) と炭酸水素ナトリウム (18.6 mg) を溶解した水溶液 (1.5 ml) を一度に加えて 1 時間加熱還流した。減圧下濃縮乾固し、残さにエタノール (10 ml) を加えて加熱時に抽出した。抽出液を約 1/2 に濃縮して、イソプロピルエーテル (10 ml) を加えて析出する不溶物を濾取し、標題化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.80–3.10 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.44 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 3.50 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 3.68 (2H, s), 3.75–3.90 (1H, m), 4.45–4.50 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

[参考例 356] 2-[(5-クロロチエン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル



5-クロロチオフェン-2-カルボン酸 (0.99 g) のトルエン (20 ml)

）懸濁液にトリエチルアミン（1.25 ml）、アジ化ジフェニルホスホリル（1.55 ml）を加えて80℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、*tert*-ブタノール（2 ml）を加え、19時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン（200 ml）を加え、蒸留水、10%クエン酸水溶液、蒸留水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝4：1）に付し、5-クロロ-2-チエニルカルバミン酸 *tert*-ブチル エステル（1.05 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 6.21 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 234 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

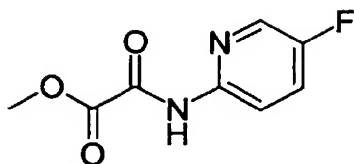
上記の生成物（1.87 g）を4規定塩酸ジオキサン溶液（40 ml）に加えて、室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をテトラヒドロフラン（50 ml）に懸濁し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム（2.02 g）とクロロオキソ酢酸 メチル エステル（0.883 ml）を加えて、室温にて18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製し、溶媒を留去して標題化合物（1.44 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 9.42 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 220 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例357] 2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オ

キソ酢酸 メチル エステル

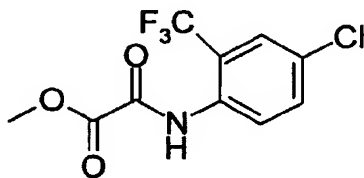


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.48–7.53 (1H, m), 8.21 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.27–8.31 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 198 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 5 8] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシ酢酸 メチル エステル

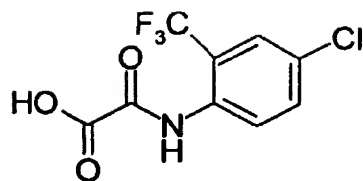


参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-トリフルオロアニリンとクロロオキシ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.01 (3H, s), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br. s).

MS (EI)  $m/z$ : 281 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 5 9] 2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリノ]-2-オキシ酢酸

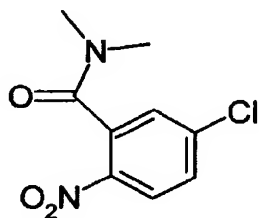


参考例 358 で得た化合物 (297 mg) のテトラヒドロフラン (7 ml) - 水 (3 ml) 混合溶液に、水酸化リチウム (28 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶媒に 1 規定塩酸 (8 ml)、塩化メチレン (20 ml) を加え、分液操作を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去・乾燥し、標題化合物 (291 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.36 (1H, br. s).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 267 ( $\text{M-H}^-$ ).

[参考例 360] 5-クロロ-N, N-ジメチル-2-ニトロベンズアミド

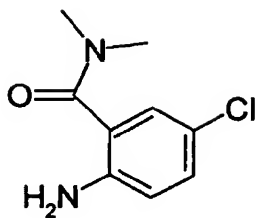


参考例 143 と同様の方法で 5-クロロ-2-ニトロ安息香酸とジメチルアミンを縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.86 (3H, s), 3.16 (3H, s), 7.38 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

[参考例 361] 2-アミノ-5-クロロ-N, N-ジメチルベンズアミド



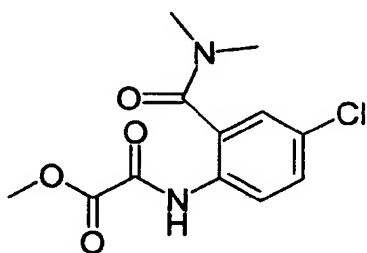


参考例 360 で得た化合物 (2.8 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) - 水 (40 ml) 混合溶液に、塩化鉄 (III) 6 水和物 (9.93 g)、亜鉛末 (8.01 g) を加え、20 分間加熱還流した。反応溶液をセライト 545 でろ過し、ろ液に酢酸 エチル エステル (200 ml) を加え、分液操作を行った。水層を酢酸 エチル エステル (100 ml × 2) で洗浄し、合せた有機層を蒸留水 (100 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : ヘキサン = 1 : 1 → 1 : 0 → メタノール : 塩化メチレン = 1 : 100) に付し、標題化合物 (2.41 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.13 (6H, s), 4.33 (2H, br), 6.65 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 240 ( $\text{M}+\text{MeCN}$ ) $^+$ .

[参考例 362] 2- {4-クロロ-2- [(ジメチルアミノ) カルボニル] アニリノ} -2-オキソ酢酸 メチル エステル



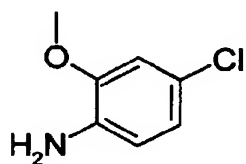
参考例 242 に記載された方法と同様にして、参考例 361 で得た化合物とク

クロロオキソ酢酸 メチル エステルより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.09 (6H, br), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$ , 2.4 Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.46 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 285 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例363] 4-クロロ-2-メトキシアニリン

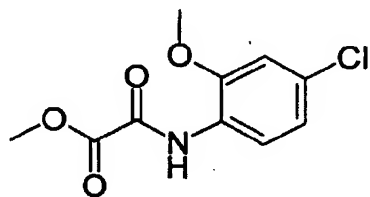


参考例361に記載された方法と同様にして、5-クロロ-2-ニトロアニソールから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.65–3.95 (2H, br), 3.87 (3H, s), 6.61 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.74–6.78 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 199 ( $\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例364] 2-(4-クロロ-2-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



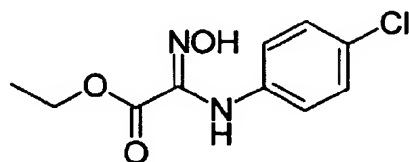
参考例242に記載された方法と同様にして、参考例363で得た化合物とクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 3.97 (3H, s),

6. 90 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6. 98 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2. 2 Hz), 8. 35 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 9. 33–9. 44 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 244 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例365] 2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸  
エチル エステル

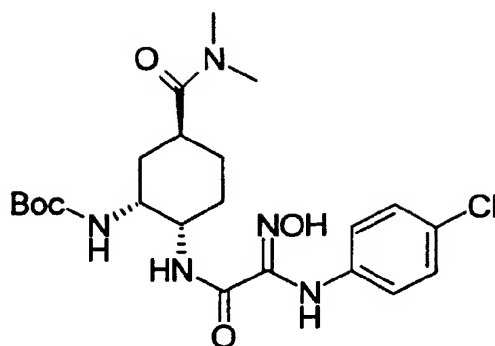


文献 (Gilchrist, T. L. ; Peek, M. E. ; Rees, C. W. ; J. Chem. Soc. Chem. Commun. , 1975, 913.) 記載の方法と同様にして、4-クロロアニリン (3. 03 g) と 2-クロロ-2-ヒドロキシイミノ酢酸 エチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 26 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1. 60–1. 80 (1H, br), 4. 28 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 6. 85 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 24 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8. 15–8. 45 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 243 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例366] (1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

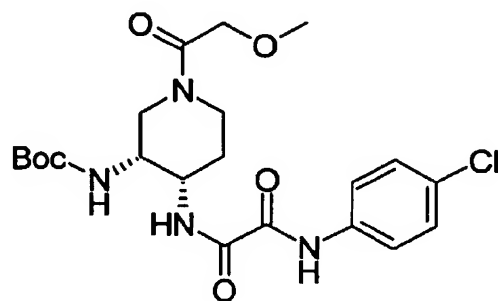


参考例 365 で得た化合物 (350 mg) のエタノール (5.0 ml) 溶液に参考例 144 で得た化合物 (597 mg) を加え 70℃ で 3 日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 30 : 1) で精製し、標題化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.46 (9H, s), 1.47–1.84 (6H, m), 1.88–1.95 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.90–3.97 (1H, m), 4.11–4.17 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 504 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .

[参考例 367] (3R, 4S) - 4 - { [2 - (4 - クロロアニリノ) - 2 - オキソアセチル] アミノ } - 1 - (2 - メトキシアセチル) ピペリジン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



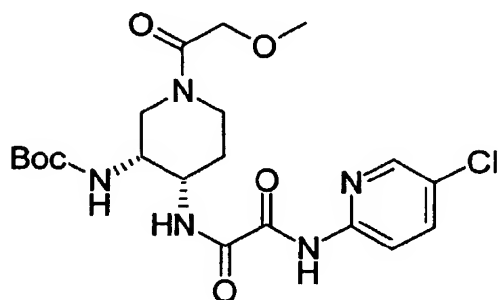
参考例 374 で得た化合物と参考例 220 で得た化合物から、参考例 214 に

記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.55–1.75 (1H, br), 1.94–2.07 (1H, br), 2.70–3.00 (1H, m), 3.10–3.37 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.88–4.22 (4H, m), 4.55–4.69 (1H, br), 4.80–4.90 (0.5H, br), 5.36–5.48 (0.5H, br), 7.20–7.30 (1H, br), 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20–8.40 (1H, br), 9.15–9.25 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 469 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例368] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–1–(2–メトキシアセチル) ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



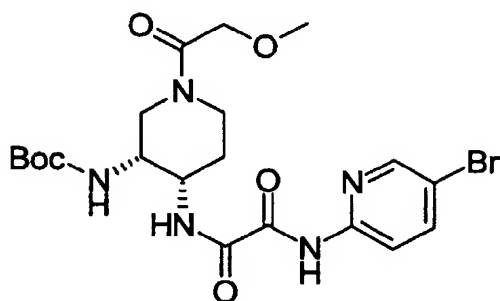
参考例266で得た化合物と参考例220で得た化合物から、参考例214に記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.65–2.30 (2H, br), 2.68–3.02 (1H, m), 3.10–3.35 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.80–4.25 (4H, m), 4.45–4.70 (1H, m), 5.05–5.20 (0.5H, m), 5.80–5.93 (0.5H, m), 7.30–7.40 (1H, br), 7.71 (1H, br)

d,  $J=8.7$  Hz), 7.95–8.05 (0.3H, br), 8.19 (1H, br d,  $J=8.8$  Hz), 8.31 (1H, br. s), 8.38–8.53 (0.7H, br), 9.74–9.84 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 470 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

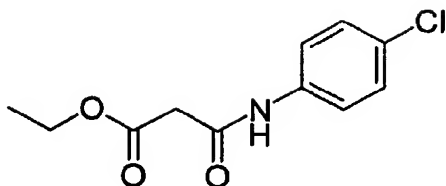
[参考例369] (3R, 4S)–4–({2–[(5–ブロモピリジン–2–イル) アミノ]–2–オキソアセチル} アミノ)–1–(2–メトキシアセチル) ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



参考例375で得た化合物と参考例220で得た化合物から、参考例214に記載の方法と同様にして標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.50–1.75 (1H, m), 1.95–2.13 (1H, br), 2.70–2.98 (1H, m), 3.05–3.36 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.80–4.24 (4H, m), 4.57–4.73 (1H, br), 4.85–4.95 (0.25H, br), 5.10–5.15 (0.25H, br), 5.45–5.58 (0.5H, br), 7.30–7.38 (1H, m), 7.84 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.30–8.55 (1H, br), 8.40 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 9.68 (1H, br. s).

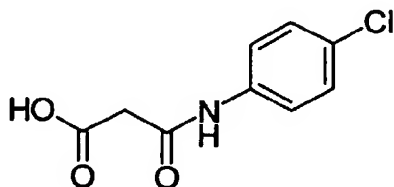
[参考例370] 3–(4–クロロアニリノ)–3–オキソプロピオン酸 エチル エステル



4-クロロアニリン (2.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、室温でマロン酸 エチル カリウム (3.2 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.1 g)、および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (4.5 g) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (4.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.32 (1H, br. s).

[参考例371] 3-(4-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸

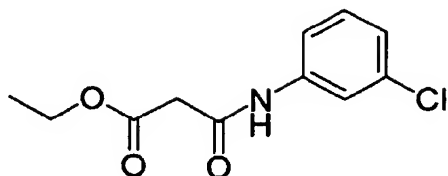


参考例370で得た化合物 (1.0 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を滴下し加え、2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (10 ml) を加え、攪拌後、析出した不溶物を濾取し、標題化合物 (0.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.34 (2H, s), 7.35 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.26 (1

H, s), 12.66 (1H, br. s).

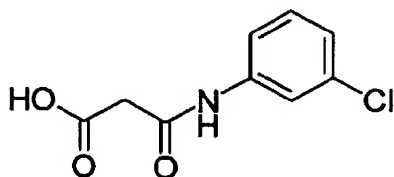
[参考例372] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



参考例370に記載した方法と同様にして、3-クロロアニリンとマロン酸エチル カリウムを縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.22–7.26 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 9.35 (1H, br. s).

[参考例373] 3-(3-クロロアニリノ)-3-オキソプロピオン酸

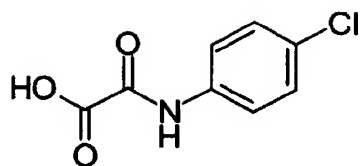


参考例371に記載した方法と同様にして、参考例372で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.35 (2H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 10.31 (1H, s), 12.67 (1H, br. s).

[参考例374] 2-(4-クロロアニリノ)-2-オキソ酢酸

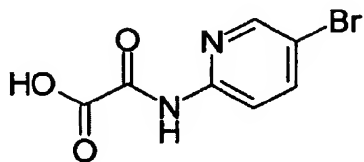




参考例 3 5 9 に記載した方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 10.66 (1H, s).

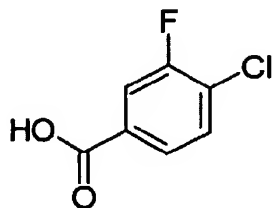
[参考例 3 7 5] 2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸



参考例 3 5 9 に記載された方法と同様にして、参考例 2 6 2 で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.95-8.00 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0 Hz), 10.74 (1H, s).

[参考例 3 7 6] 4-クロロ-3-フルオロ安息香酸

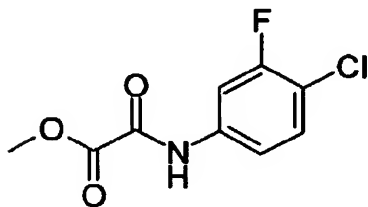


4-クロロ-3-フルオロベンズアルデヒド (10 g)、アミド硫酸 (18 g)、tert-ブチルアルコール (50 ml)、および水 (50 ml) からなる

混合溶液に、氷冷下亜塩素酸ナトリウム（17 g）を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら4日間撹拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈し、水、1規定塩酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルとヘキサンからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物（11.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.72 (1H, dt,  $J=8.3, 1.5$  Hz), 7.77 (1H, dt,  $J=8.3, 1.6$  Hz), 7.82 (1H, dt,  $J=9.7, 1.5$  Hz), 13.45 (1H, s).

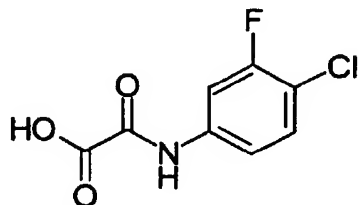
[参考例377] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸  
メチル エステル



参考例356に記載された方法と同様にして、参考例376で得た化合物をクルチウス転移反応後、クロロオキソ酢酸 メチル エステルと縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.99 (3H, s), 7.25–7.27 (1H, m), 7.39 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=10.4, 2.4$  Hz), 8.90 (1H, br. s).

[参考例378] 2-(4-クロロ-3-フルオロアニリノ)-2-オキソ酢酸

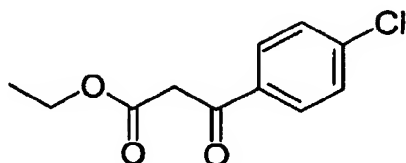


参考例359に記載された方法と同様にして、参考例377で得た化合物より

標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.52 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=12.0, 2.2\text{ Hz}$ ), 10.83 (1H, br. s).

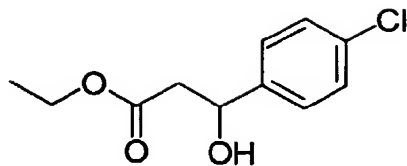
[参考例379] 3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロピオン酸 エチル エステル



マロン酸 エチル カリウム (8.2 g) の酢酸 エチル エステル (100 ml) 懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン (17 ml) および塩化マグネシウム (5.5 g) を加え、徐々に室温に戻しながら18時間攪拌した。一方、4-クロロ安息香酸 (5.0 g)、塩化チオニル (12 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (1滴)、およびトルエン (100 ml) からなる懸濁液を、1時間加熱還流した後、反応液を濃縮した。得られた残渣を酢酸 エチル エステルに溶解し、氷冷下上記反応液に滴下し加え、徐々に室温に戻しながら18時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、30分間攪拌後有機層を分取した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (6.4 g) を得た。

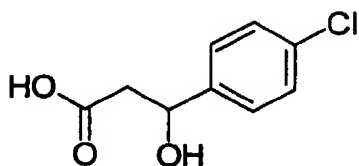
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.96 (2H, s), 4.21 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

[参考例380] 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸 エチル エステル



参考例 379 で得た化合物 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を少量ずつ加え、徐々に室温に戻しながら 2 時間撹拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて分離、精製し、標題化合物 (0.56 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.70 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 5.09–5.13 (1H, m), 7.30–7.35 (5H, m).

[参考例 381] 3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸

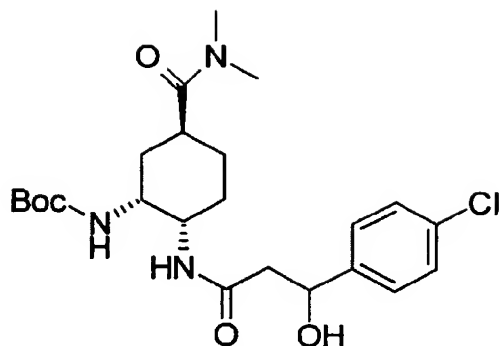


参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 380 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.25–3.32 (1H, m), 4.89–4.95 (1H, m), 5.45–5.53 (1H, m), 7.35–7.36 (5H, m), 12.11–12.18 (1H, m).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 198 ( $\text{M-H}$ )<sup>-</sup>.

[参考例 382] (1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

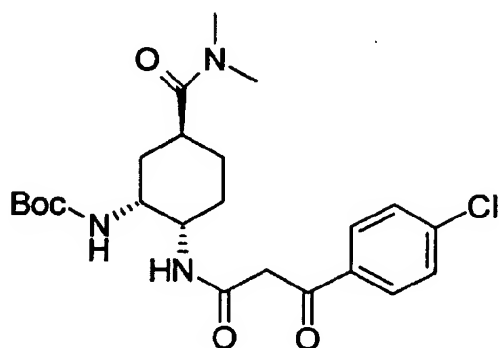


参考例 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 3 8 1 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1. 2 1 – 1. 4 4 (2H, m) , 1. 4 6 (9 H, s) , 1. 7 6 – 1. 9 2 (2H, m) , 1. 9 5 – 2. 1 0 (2H, m) , 2. 4 0 – 2. 5 5 (2H, m) , 2. 5 5 – 2. 6 8 (1H, m) , 2. 9 4 (3H, s) , 3. 0 5 (3H, s) , 3. 8 2 – 3. 9 6 (1H, m) , 4. 0 2 – 4. 1 7 (1H, m) , 4. 6 5 – 4. 8 0 (2H, m) , 5. 0 3 – 5. 1 3 (1H, m) , 7. 2 8 – 7. 3 3 (5H, m) .

MS (ESI)  $m/z$  : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 8 3] (1R, 2S, 5S) – 2 – { [3 – (4 – クロロフェニル) – 3 – オキソプロパノイル] アミノ } – 5 – [ (ジメチルアミノ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert – ブチル エステル



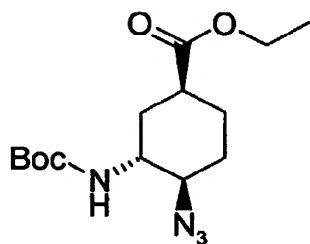
参考例 3 8 2 で得た化合物 (0. 5 g) の 1, 4 – ジオキサン (20 ml) 溶

液に、室温で二酸化マンガン（0.47 g）を加え、4日間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物を濾去し、得られた濾液を減圧下濃縮して、標題化合物（0.46 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.28–1.39 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.41–1.63 (3H, m), 2.25–2.42 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.90–2.97 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.89–3.97 (1H, m), 4.88–4.98 (1H, m), 6.65–6.70 (1H, m), 7.30–7.35 (4H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=2.9, 1.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 464 ( $\text{M-H}^-$ ).

[参考例384] (1S, 3R, 4R)–4–アジド–3–[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

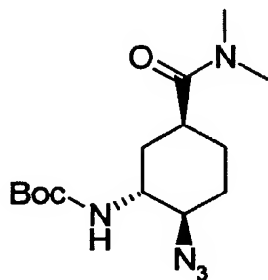


参考例249に記載された方法と同様にして、参考例248で得た化合物より標題化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25} + 62^\circ$  ( $c=1$ , クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.46 (9H, s), 1.61 (1H, s), 1.61–1.71 (2H, m), 1.81–1.90 (1H, m), 1.97–2.03 (1H, m), 2.22–2.28 (1H, m), 2.56–2.60 (1H, m), 3.54 (1H, br. s), 3.63–3.68 (1H, m), 4.16 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.58 (1H, br. s),

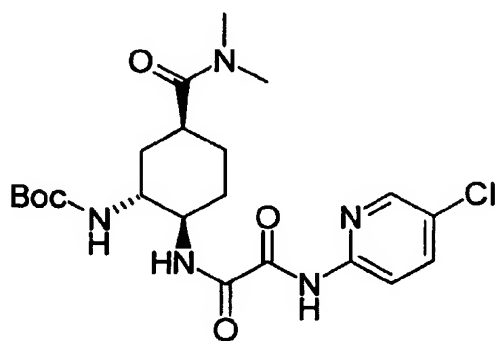
[参考例 385] (1R, 2R, 5S) - 2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例 250 及び参考例 251 に記載された方法と同様にして、参考例 384 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.40–2.20 (6H, m), 2.70–2.80 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.60–3.78 (1H, m), 3.83–3.95 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

[参考例 386] (1R, 2R, 5S) - 2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



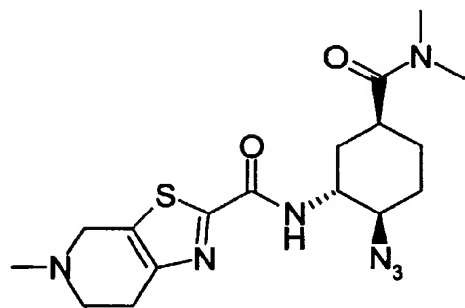
参考例 90 に記載された方法と同様にして、参考例 385 で得た化合物のアジド基をアミノ基へと変換後、参考例 91 に記載された方法と同様にして、参考例 266 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13–2.25 (16H, m), 2.94 (

3 H, s), 3. 0 3 (3 H, s), 3. 6 0 – 3. 7 8 (1 H, m), 4. 1 3 – 4. 3 1 (1 H, m), 4. 4 5 – 4. 6 5 (1 H, m), 7. 8 0 (1 H, dd,  $J = 8. 8, 2. 4 \text{ Hz}$ ), 8. 0 3 (1 H, br. s), 8. 2 1 (1 H, d,  $J = 8. 8 \text{ Hz}$ ), 8. 2 9 (1 H, d,  $J = 2. 4 \text{ Hz}$ ), 9. 7 1 (1 H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 468 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 387] N-{(1R, 2R, 5S)-2-アジド-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



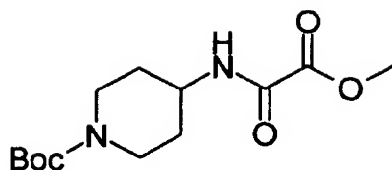
参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 385 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 7 5 – 2. 0 8 (6 H, m), 2. 2 0 – 2. 3 2 (1 H, m), 2. 5 1 (3 H, s), 2. 7 5 – 2. 9 7 (4 H, m), 2. 9 5 (3 H, s), 3. 0 4 (3 H, s), 3. 6 5 – 3. 8 0 (3 H, m), 4. 2 7 – 4. 3 9 (1 H, m), 7. 1 7 – 7. 2 8 (1 H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 388] 4-[(2-メトキシ-2-オキソアセチル)アミノ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



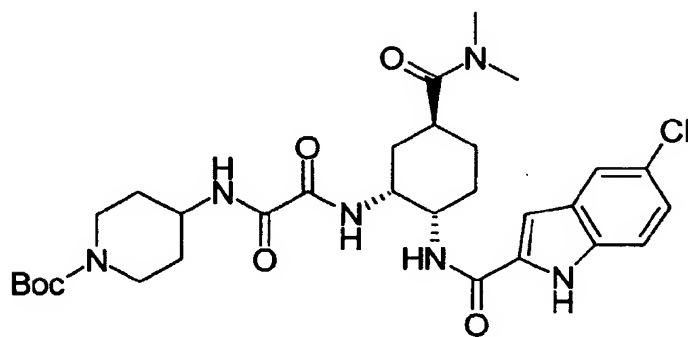


参考例 242 に記載された方法と同様にして、(4-アミノ-N-tert-ブトキシカルボニル)ピペリジンとクロロオキソ酢酸メチルエステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.34–1.51 (2H, m), 1.89–1.98 (2H, m), 2.82–2.96 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.88–4.14 (3H, m), 6.96–7.07 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 287 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 389] 4- { [2- ( { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } アミノ) -2-オキソアセチル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



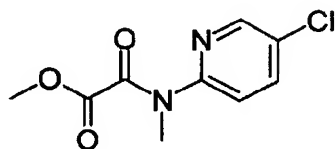
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 310 で得た化合物と参考例 388 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.35–2.28 (11H, m), 2.70–3.18 (9H, m), 3.80–4.57 (4H,

m), 6.78 (1H, s), 7.15–8.12 (6H, m), 9.45 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 617 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例390] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) (メチル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル

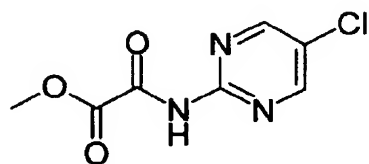


参考例242に記載された方法と同様にして、5-クロロ-N-メチル-2-ピリジンアミンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.43 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.08 (1H, br. s), 7.68–7.78 (1H, m), 8.27 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 229 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例391] 2-[(5-クロロピリミジン-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸 メチル エステル

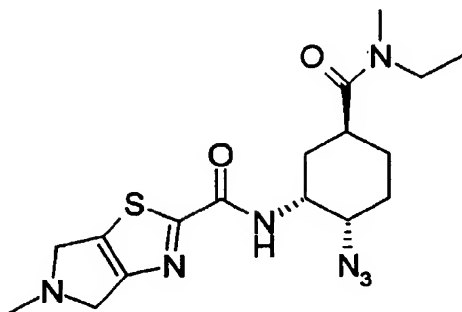


参考例242に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-クロロピリミジンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.00 (3H, s), 8.63 (2H, s), 9.58 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 215 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 3 9 2] N-((1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド

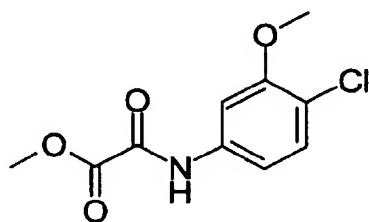


参考例 2 5 2 に記載された方法と同様にして、参考例 3 2 3 で得た化合物と参考例 2 9 3 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08, 1.15 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.74–1.88 (4H, m), 2.12–2.22 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.81–2.86 (1H, m), 2.89, 2.96 (3H, each s), 3.28–3.43 (2H, m), 3.91–4.10 (5H, m), 4.60–4.62 (1H, m), 7.21 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 3 9 3] 2-(4-クロロ-3-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸メチル エステル

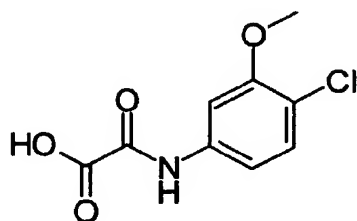


参考例 3 6 1 に記載された方法と同様にして 2-クロロ-5-ニトロアニソ-

ルを還元し、アミノ体を得た後、参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、クロロオキソ酢酸 メチル エステルと縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.93 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.00 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, br. s).

[参考例 3 9 4] 2-(4-クロロ-3-メトキシアニリノ)-2-オキソ酢酸

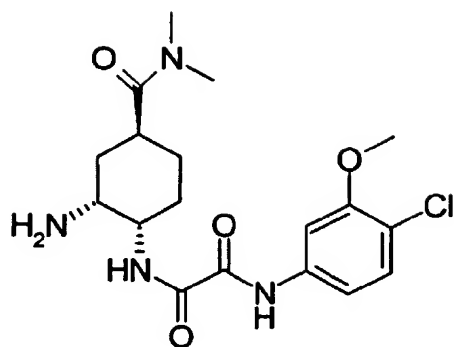


参考例 3 5 9 に記載された方法と同様にして、参考例 3 9 3 で得た化合物を加水分解することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s).

MS (ESI, 陰イオン)  $m/z$ : 228 ( $\text{M-H}$ ) $^-$ .

[参考例 3 9 5]  $\text{N}^1$ -{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- $\text{N}^2$ -(4-クロロ-3-メトキシフェニル)エタンジアミド

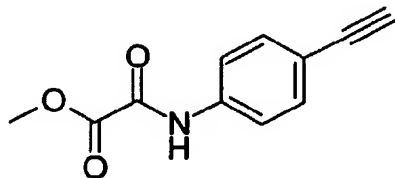


参考例 97 に記載された方法と同様にして、参考例 144 で得た化合物と参考例 394 で得た化合物を縮合した後、参考例 69 に記載した方法と同様に塩酸で処理し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48–2.00 (8H, m), 2.84–2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.33–3.35 (1H, m), 3.89–3.94 (4H, m), 7.06 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 397 ( $\text{M}^+$ ).

[参考例 396] 2-(4-エチルアニリノ)-2-オキソ酢酸 メチル エステル

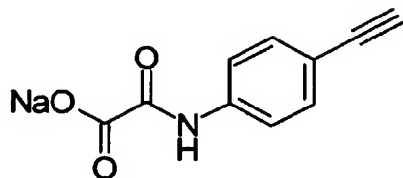


参考例 242 に記載された方法と同様にして、4-エチルアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.09 (1H, s), 3.98 (3H, s), 7.50 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ).

), 8.89 (1H, br. s).

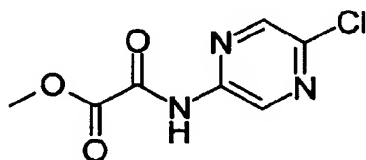
[参考例 397] 2-(4-エチニルアニリノ)-2-オキソ酢酸 ナトリウム塩



参考例 266 に記載された方法と同様にして、参考例 396 で得た化合物を水酸化ナトリウムで加水分解することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.06 (1H, s), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.80 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 10.33 (1H, br. s).

[参考例 398] 2-[(5-クロロピラジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 メチル エステル

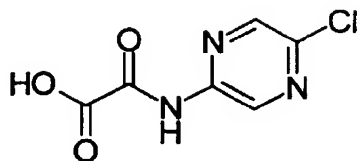


参考例 242 に記載された方法と同様にして、文献 (Sato, Nobuhikoら, J. Heterocycl. Chem. 1982, 19 (3), 673-4) に従って合成した 2-アミノ-5-クロロピラジン及びクロロオキソ酢酸 メチル エステルから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.02 (3H, s), 8.35 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.37 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 9.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 216 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 399] 2-[(5-クロロピラジン-2-イル) アミノ] -2-オキソ酢酸

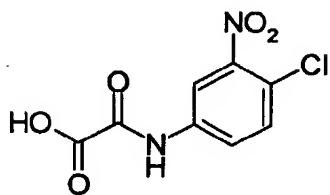


参考例 359に記載された方法と同様にして、参考例 398で得た化合物より、  
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, br. s), 11.30 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 201  $\text{M}^+$ .

[参考例 400] 2-(4-クロロ-3-ニトロアニリノ) -2-オキソ酢酸

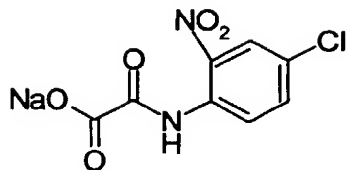


参考例 242に記載された方法と同様にして、4-クロロ-3-ニトロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルを縮合した後、参考例 359に記載した方法と同様に加水分解し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.76 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.24 (1H, s). カルボン酸のプロトン見えず。

MS (EI)  $m/z$ : 244  $\text{M}^+$ .

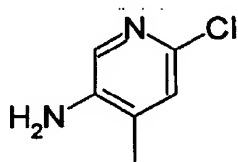
[参考例 401] 2-(4-クロロ-2-ニトロアニリノ) -2-オキソ酢酸 ナトリウム塩



参考例 2 4 2 に記載された方法と同様にして、4-クロロ-2-ニトロアニリンとクロロオキソ酢酸 メチル エステルを縮合した後、参考例 2 6 6 に記載した方法と同様に加水分解し、得られた残渣をメタノールに溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿をろ取することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.84 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 11.89 (1H, s).

[参考例 4 0 2] 6-クロロ-4-メチル-3-ピリジンアミン



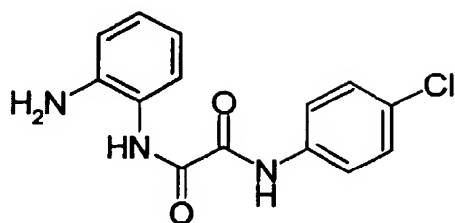
2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン (173 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で 9 時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 3 : 2) で精製し、標題化合物 (113 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 3.85 (2H, br. s), 6.96 (1H, s), 7.74 (1H, s).

MS (EI)  $m/z$ : 142  $\text{M}^+$ .

[参考例 4 0 3]  $\text{N}^1$ -(2-アミノフェニル)- $\text{N}^2$ -(4-クロロフェニル)エタンジアミド



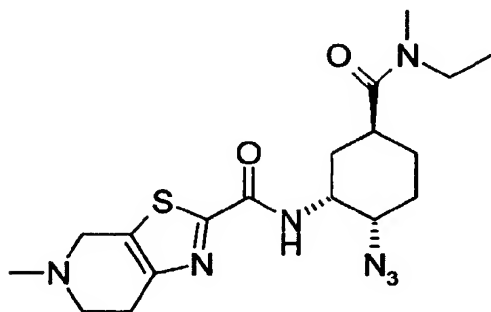


参考例 59 に記載されて方法と同様にして、1, 2-ベンゼンジアミンと参考例 374 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 5.00 (2H, s), 6.59–6.63 (1H, m), 6.78 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 6.96–7.01 (1H, m), 7.25 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.91 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 10.04 (1H, s), 10.91 (1H, s).

MS (FAB): 290 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 404] N-((1R, 2S, 5S)-2-アジド-5-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

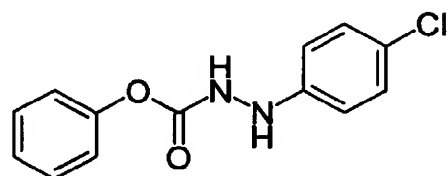


参考例 252 に記載された方法と同様にして、参考例 323 で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例 10 で得た化合物と縮合することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (1/2 of 3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.14 (1/2 of 3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.70–1.

9.0 (4H, m), 2.10–2.25 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.78–3.00 (8H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.69 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 3.73 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 3.87–3.95 (1H, m), 4.55–4.62 (1H, m), 7.26 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

[参考例405] 2-(4-クロロフェニル)-1-ヒドラジンカルボン酸 フェニル エステル

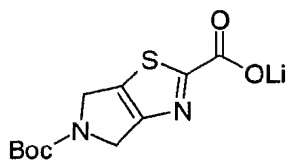


(4-クロロフェニル) ヒドラジン 塩酸塩 (3.00 g) をテトラヒドロフラン (50 ml)、ジエチルエーテル (50 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解させ、有機層を分離後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで (4-クロロフェニル) ヒドラジンを褐色固体として得た。これをベンゼン (15 ml) に溶解後、加熱還流させたところに、炭酸ジフェニルエステル (5.22 g) のベンゼン (8.0 ml) 溶液を30分間以上かけて滴下した。19時間還流後、室温まで放冷し、濃縮後、ベンゼン (15 ml) を加え、超音波でサスペンションとし、ヘキサン (50 ml) を加え、30分間攪拌後、不溶物を濾取、乾燥し、標題化合物 (1.05 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.86 (1H, br. s), 6.83–6.92 (3H, m), 7.17 (1H, br. s), 7.20–7.32 (4H, m), 7.37 (2H, t,  $J=7.7$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 263 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

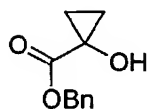
[参考例406] 5-tert-ブトキシカルボニル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩



参考例 10 に記載された方法と同様にして、参考例 33 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 4.30–4.70 (4H, m).

[参考例 407] 1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 ベンジル エステル

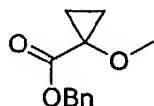


1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 (409mg) のテトラヒドロフラン (3.0ml) 溶液に、トリエチルアミン (1.0ml)、臭化ベンジル (650 $\mu$ l) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応液に塩化メチレン、1 規定塩酸水溶液を加え、二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=4:1) で精製し、標題化合物 (607mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (2H, dd,  $J=7.9, 4.9\text{ Hz}$ ), 1.32 (2H, dd,  $J=7.9, 4.9\text{ Hz}$ ), 3.09 (0.5H, s), 3.11 (0.5H, s), 5.17 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 192 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 408] 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸 ベンジル エステル

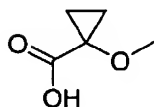


参考例 407 で得た化合物 (600 mg) のテトラヒドロフラン (5.0 ml) 溶液に、60%油性水素化ナトリウム (345 mg)、ヨウ化メチル (900  $\mu$ l) を加え、28 時間還流した。反応液に酢酸 エチル エステル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸 エチル エステル = 10 : 1) で精製し、標題化合物 (340 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16 (2H, dd,  $J=7.9, 4.8\text{ Hz}$ ), 1.31 (2H, dd,  $J=7.9, 4.8\text{ Hz}$ ), 3.42 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.30–7.39 (5H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 207 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

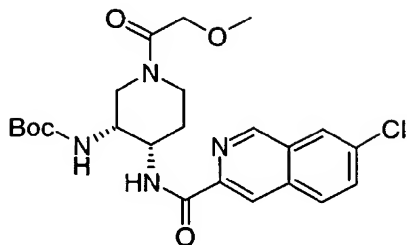
[参考例 409] 1-メトキシシクロプロパンカルボン酸



参考例 152 に記載された方法と同様にして、参考例 408 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (2H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{ Hz}$ ), 1.38 (2H, dd,  $J=8.0, 4.9\text{ Hz}$ ), 3.45 (3H, s), 8.80–9.00 (1H, br).

[参考例 410] (3R, 4S) - 4 - { [(7-クロロイソキノリン-3-イル) カルボニル] アミノ } - 1 - (2-メトキシアセチル) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

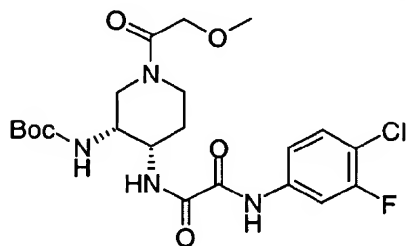


参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 57 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, br s), 1.62–1.80 (1H, m), 2.04–2.22 (1H, m), 2.95–3.32 (1H, m), 3.38–3.53 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.84–3.95 (1H, m), 4.02–4.27 (3H, m), 4.30–4.65 (2H, m), 4.87–4.98 (0.5H, br), 5.32–5.43 (0.5H, br), 7.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.55–8.66 (0.7H, br), 8.58 (1H, s), 8.73–8.85 (0.3H, br), 9.14 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 477 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[参考例 411] (3R, 4S)–4–{[2–(4–クロロ–3–フルオロアニリノ)–2–オキソアセチル]アミノ}–1–(2–メトキシアセチル)ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



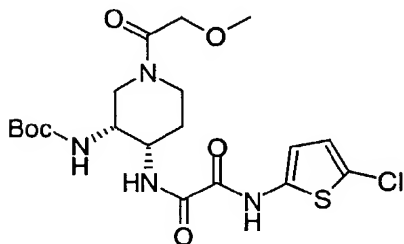
参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 377 で得た化合物を縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.60–1.75 (1

H, m), 1.92–2.08 (1H, m), 2.68–2.80 (0.5H, m), 2.88–3.03 (0.5H, m), 3.06–3.24 (0.5H, m), 3.27–3.36 (0.5H, m), 3.45 (3H, s), 3.90–4.22 (5H, m), 4.56–4.71 (1H, m), 4.80–4.92 (0.3H, br), 5.44–5.54 (0.7H, br), 7.24 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 7.35 (1H, t,  $J=8.3$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz), 8.20–8.42 (1H, br), 9.18–9.28 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 487 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例412] (3R, 4S)–4–({2–[(5–クロロ–2–チエニル)アミノ]–2–オキソアセチル}アミノ)–1–(2–メトキシアセチル)ピペリジン–3–イルカルバミン酸 tert–ブチル エステル



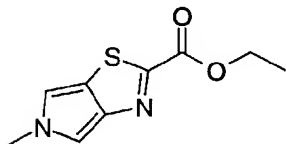
参考例214に記載された方法と同様にして、参考例220で得た化合物と参考例356で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩から、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.55–1.75 (1H, br), 1.90–2.10 (1H, br), 2.68–2.80 (0.7H, m), 2.90–3.03 (0.3H, br), 3.07–3.22 (0.3H, br), 3.25–3.35 (0.7H, br), 3.45 (3H, s), 3.83–4.22 (5H, m), 4.55–4.70 (1H, br), 4.80–4.90 (0.2H, br), 5.07–5.14 (0.2H, br), 5.44–5.55 (0.6H, br), 6.58–6.64 (1H, br), 6.

7.3 (1H, d,  $J=3.9$  Hz), 8.05–8.27 (1H, br), 9.65–9.88 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 475 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 413] 5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾロ-2-カルボン酸 エチル エステル



1) 3-ブロモ-2-ブタノン (26.36 g) のエタノール (250 ml) 溶液に 2-チオキソ酢酸 エチル エステル (26.75 g) を加え、14 時間還流した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、残さに酢酸 エチル エステル、飽和食塩水を加え二層とした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸 エチル エステル=6:1) で精製し、4,5-ジメチルチアゾール-2-カルボン酸 エチル エステル (19.53 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.42 (3H, s), 2.44 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J=7.1$  Hz).

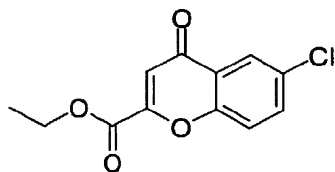
2) 上記の生成物 (19.53 g) の 1,2-ジクロロエタン (500 ml) 溶液に N-ブロモコハク酸イミド (62.42 g)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (227 mg) を加え、42 時間還流した。反応液を冷却後、水、塩化メチレンを加え二層とし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧濃縮し、粗生成物 (40.54 g) を暗褐色オイルとして得た。得られた粗生成物 (8.41 g) のアセトニトリル溶液 (400 ml) に、0℃でトリエチルアミン (8.0 ml)、2モルメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (11.0 ml) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に塩化メチレン、飽和食塩水を加え二

層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝3：1）で精製し、標題化合物（270mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.91 (3H, s), 4.48 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$ : 211 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例414] 6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸  
エチル エステル



アルゴン置換下、エタノール(10ml)に油性約60%水素化ナトリウム(1.68g)を加え、室温で10分間攪拌した。シュウ酸 ジエチル エステル(3.36ml)を加えた後、5'-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン(2.82g)のエタノール溶液(20ml)を滴下し、エタノール(40ml)を追加して、1時間半還流、14時間50℃で攪拌した。混合液に、濃硫酸(1.5ml)、エタノール(10ml)を加え、4時間還流した。冷却後、減圧濃縮により、溶媒を半分に減らし、濃縮液にトルエン、1規定水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加えた。酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝7：1）で精製後、得られた固体をヘキサンで洗浄し、標題化合物(1.20g)を得た。

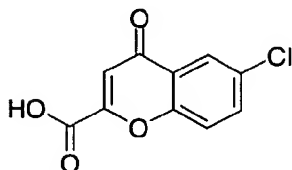
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.47 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, s), 7.58 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.1



6 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz) .

MS (ESI)  $m/z$  : 293 ( $M + MeCN + H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 415] 6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸

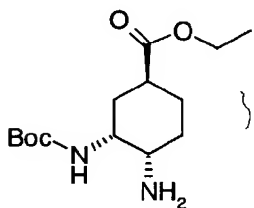


参考例 359 に記載された方法と同様にして、参考例 414 で得た化合物から  
標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.12 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz) .

MS (FAB)  $m/z$  : 225 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

[参考例 416] (1S, 3R, 4S) - 4-アミノ-3-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

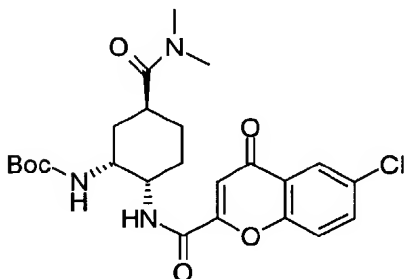


参考例 90 に記載された方法と同様にして、参考例 249 で得た化合物より標  
題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-1.80 (4H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.46 (9H, s), 1.85-2.00 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.84 (1H, br s), 4.12 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 4.75 (1H, br s) .

[参考例 417] (1R, 2S, 5S) - 2- { [ (6-クロロ-4-オキソ-

4H-クロメン-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



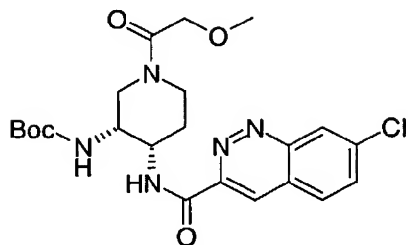
参考例 415 で得た化合物 (213 mg) の塩化チオニル (2.0 ml) 溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) を加え、15 分間還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (4.0 ml) 溶液とし、トリエチルアミン (500  $\mu$ l)、参考例 144 で得た化合物 (294 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に酢酸 エチル エステル、10%クエン酸水溶液を加え二層とした。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=30：1) で精製し、標題化合物 (230 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33–1.77 (3H, m), 1.50 (9H, s), 1.81–2.34 (3H, m), 2.63–2.80 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.90–4.04 (1H, br), 4.18–4.31 (1H, br), 4.93–5.12 (1H, br), 7.13 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.77–8.92 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 492 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 418] (3R, 4S)-4-{[(7-クロロシンノリン-3-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イルカ

ルバミン酸 tert-ブチル エステル

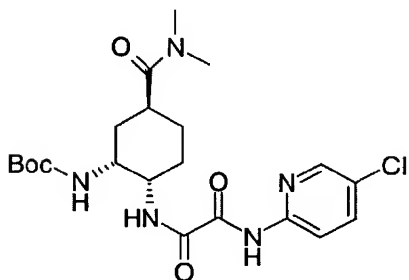


参考例 214 に記載された方法と同様にして、参考例 220 で得た化合物と参考例 297 に記載のエステルを加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (9H, s), 1.65–1.90 (1H, m), 1.90–2.15 (1H, m), 2.80–3.00 (0.6H, m), 3.00–3.15 (0.4H, m), 3.20–3.50 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.80–4.70 (6H, m), 4.87 (0.4H, br s), 5.30 (0.6H, br s), 7.78 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, s), 8.62–8.90 (1H, br), 8.73 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 478 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例 419] (1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

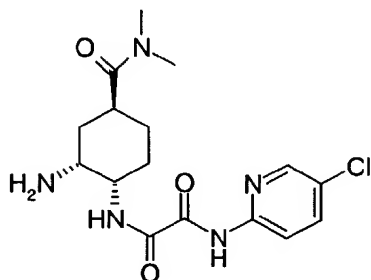


参考例 68 に記載された方法と同様にして、参考例 144 で得た化合物と参考例 266 で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35–1.65 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.65–1.89 (2H, m), 1.90–2.10 (3H, m), 2.56–2.74 (1H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.94–4.01 (1H, m), 4.18–4.27 (1H, m), 4.70–4.90 (0.7H, br), 5.80–6.20 (0.3H, br), 7.68 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, br s), 8.14 (1H, br d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 9.72 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例420]  $\text{N}^1$ -{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- $\text{N}^2$ -(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩

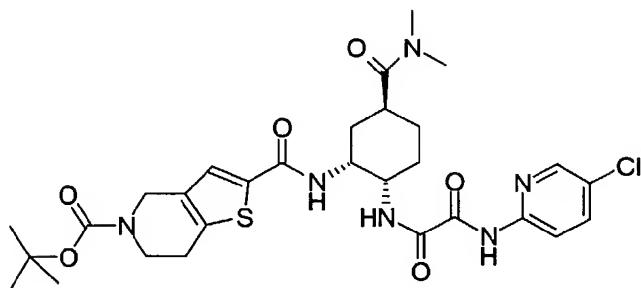


参考例69に記載された方法と同様にして、参考例419で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.38–1.51 (1H, m), 1.65–1.85 (3H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.23–3.33 (1H, m), 3.74 (1H, br s), 3.84–3.92 (1H, m), 8.02 (1H, dd,  $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.34 (3H, br s), 8.46 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 10.34 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 368 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例421] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソアセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル]-6, 7-ジヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル

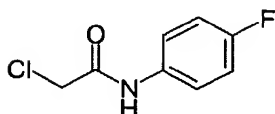


参考例420で得た化合物と5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO 94/21599)を縮合し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.50 (9H, s), 1.73-1.95 (3H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.08-2.20 (2H, m), 2.82 (3H, br s), 2.94 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.60-3.80 (2H, m), 3.96-4.08 (1H, m), 4.44 (2H, br s), 4.66 (1H, br s), 6.74 (1H, br s), 7.20-7.32 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.13-8.25 (1H, m), 8.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.75 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 633 (M+H)<sup>+</sup>.

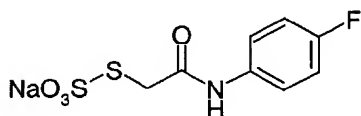
[参考例422] 2-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)アセトアミド



参考例 3 5 0 に記載された方法と同様にして、p-フルオロアニリンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4. 1 9 (2H, s), 7. 0 5 (2H, t,  $J = 8. 6 \text{ Hz}$ ), 7. 5 1 (2H, dd,  $J = 9. 1, 4. 7 \text{ Hz}$ ), 8. 1 9 (1H, br s).

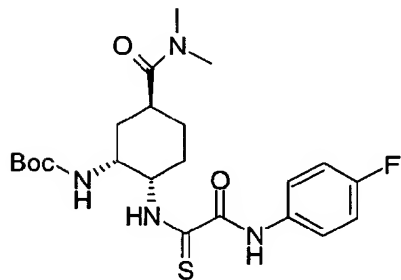
[参考例 4 2 3] S- [2- (4-フルオロアニリノ) -2-オキソエチル] チオ硫酸 ナトリウム塩



参考例 3 5 1 に記載された方法と同様にして、参考例 4 2 2 で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3. 7 2 (2H, s), 7. 1 4 (2H, t,  $J = 9. 0 \text{ Hz}$ ), 7. 5 6 (2H, dd,  $J = 9. 0, 5. 1 \text{ Hz}$ ), 10. 2 1 (1H, s).

[参考例 4 2 4] (1R, 2S, 5S) -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [2- (4-フルオロアニリノ) -2-オキソエタンチオイル] アミノ} シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



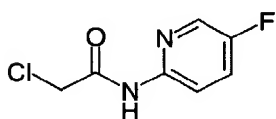
参考例 1 4 4 で得た化合物 (1. 1 g) と参考例 4 2 3 で得た化合物 (1. 2 4 g) とを N-メチルモルホリン (20 ml) に溶解し、室温から 15 分かけて 140℃まで浴温を上げ、同温度で 15 分間加熱攪拌した。放冷後、反応液に氷水を加えて不溶物を濾取した。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩

化メチレン：メタノール＝200：1→197：3）で精製して標題化合物（1.43 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 1.70–2.10 (5H, m), 2.10–2.30 (1H, m), 2.60–2.80 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.30–4.50 (2H, m), 4.65–4.85 (1H, m), 7.06 (2H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.50–7.70 (2H, m), 9.75–9.95 (1H, m), 10.13 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 467 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例425] 2-クロロ-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミド 塩酸塩

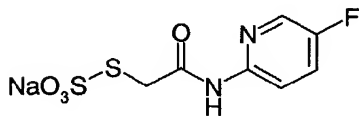


参考例352に記載された方法と同様にして、2-アミノ-5-フルオロピリジンより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 4.35 (2H, s), 7.74–7.82 (1H, m), 8.10 (1H, dd,  $J=9.0, 4.2\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$  : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例426] S-{2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエチル}チオ硫酸 ナトリウム塩

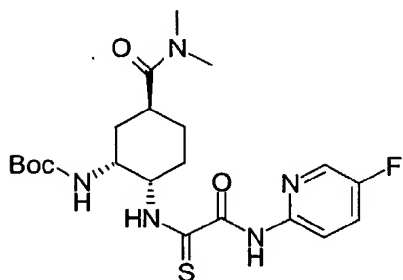


参考例353に記載された方法と同様にして、参考例425で得た化合物より、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.75 (2H, s), 7.67–7.77

(1H, m), 8.07 (1H, dd, J=9.2, 4.2 Hz), 8.28 (1H, d, J=2.9 Hz), 10.48 (1H, s).

[参考例427] (1R, 2S, 5S) - 5 - [(ジメチルアミノ)カルボニル] - 2 - ({2 - [(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ] - 2-オキソエタンチオイル}アミノ)シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



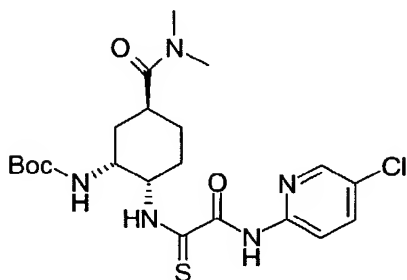
参考例144で得た化合物(1.20g)のピリジン(70ml)溶液を120℃に加熱し、参考例426で得た化合物(2.42g)を加え、30分間攪拌後、室温まで放冷し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に塩化メチレン(100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、及び水(50ml)を加え分液後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：テトラヒドロフラン=1：1)を用いて精製した。得られた固体をイソプロピルエーテル(40ml)で1時間スラリー後、濾取、乾燥し、標題化合物(920mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.70–2.10 (5H, m), 2.27 (1H, br s), 2.70 (1H, br s), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.34–4.44 (2H, m), 4.77 (1H, br s), 7.44–7.51 (1H, m), 8.18–8.27 (2H, m), 9.90 (1H, br s), 10.57 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .



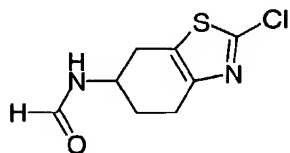
[参考例 428] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) アミノ ] - 2 - オキソエタンチオイル } アミノ ) - 5 - [ ( ジメチルアミノ ) カルボニル ] シクロヘキシルカルバミン酸 tert - ブチル エステル



参考例 427 に記載された方法と同様にして、参考例 144 で得た化合物と参考例 353 で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.43 (9H, s), 1.65–2.35 (6H, m), 2.70 (1H, br s), 2.95 (3H, s), 3.09 (3H, s), 4.30–4.60 (2H, m), 4.87 (1/2H, br s), 6.92 (1/2H, br s), 7.69 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 7.95–8.20 (1H, br), 8.29 (1H, s), 9.67 (1/2H, br s), 9.93 (1/2H, br s), 10.54 (1H, br s).

[参考例 429] 2-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イルホルムアミド

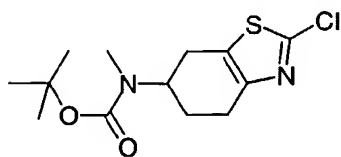


2-クロロ-5-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール (Helv. Chim. Acta., 1994 年, 77 巻, 1256 頁) (4.53 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、酢酸アンモニウム (18.58 g)、

水素化シアノホウ素ナトリウム（10.68 g）を加え加熱還流した。19時間後塩酸を加え過剰の試薬を分解してから反応液を減圧下濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンを加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）に付し、溶媒を留去して淡黄色油状物（2.42 g）を得た。この油状物を塩化メチレン（100 ml）に溶解し、ギ酸（530  $\mu$ l）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（3.68 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（2.60 g）、N-メチルモルホリン（3.88 g）を加え、室温で攪拌した。20時間後反応液に塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）に付し、標題化合物（2.21 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.93–2.11 (2H, m), 2.63–2.69 (1H, m), 2.83–2.89 (2H, m), 3.13 (1H, dd,  $J=16.2, 4.4\text{ Hz}$ ), 4.46–4.48 (1H, m), 5.76 (1H, br s), 8.17 (1H, s).

[参考例430] N-（2-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イル）-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

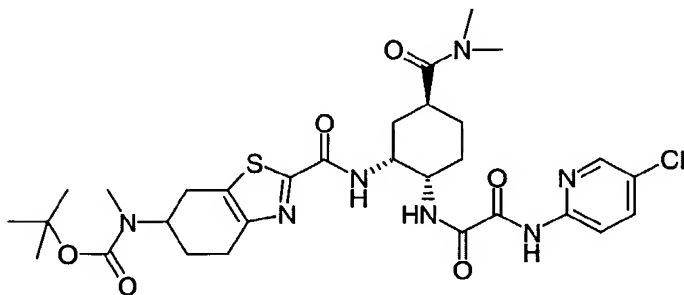


参考例429で得た化合物（2.11 g）のテトラヒドロフラン（50 ml）溶液に、1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液（14.6 ml）を加え加熱還流した。15時間後1 M ボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液（6.0 ml）を追加し加熱還流した。4時間後エタノ

ール（10 ml）、1規定塩酸（15 ml）を加え加熱還流した。3時間後減圧下反応液を濃縮し、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加え分液後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレン（50 ml）に溶解し、トリエチルアミン（1.28 g）、ジ-tert-ブチルジカルボナート（2.21 g）を加え室温で攪拌した。30分間後、塩化メチレンおよび1規定塩酸を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸 エチル エステル＝2：1）に付し、標題化合物（2.26 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.96–1.98 (2H, m), 2.80–2.96 (7H, m), 4.40–4.50 (1H, m).  
 $\text{MS (FAB)}$   $m/z$ : 303 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[参考例431] N-(2-[(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキサセチル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}アミノ)カルボニル]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール-6-イル)-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル



参考例430で得た化合物（1.0 g）のジエチルエーテル（10 ml）-テトラヒドロフラン（5 ml）溶液に、-78℃に冷却後1.6規定tert-ブチルリチウム溶液（3.1 ml）を加え20分間攪拌後、炭酸ガスを20分間導入した。反応液を室温まで戻し、減圧下濃縮することで6-[(tert-

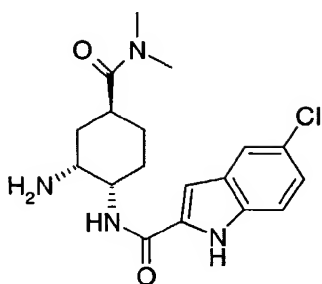
rt-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩を得た。

参考例420で得た化合物(490.5mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に上記反応で得られたカルボン酸 リチウム塩(350.2mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(287.6mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(202.7mg)、及びN-メチルモルホリン(0.319ml)を加え室温にて4日間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水と塩化メチレンを加えて分液後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=40:1→20:1)で精製し、標題化合物(323.9mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48, 1.49 (total 9H, each s), 1.60-1.92 (4H, m), 1.95-2.20 (6H, m), 2.78-3.10 (3H, m), 2.83 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.06, 3.07 (total 3H, each s), 4.05-4.15 (1H, m), 4.20-4.60 (1H, m), 4.63-4.73 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dt,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.95-8.10 (1H, m), 8.13-8.22 (1H, m), 8.30-8.35 (1H, m), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 662 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

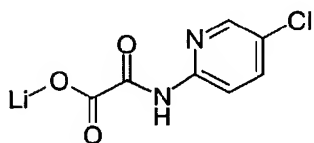
[参考例432] N-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 69 に記載された方法と同様にして、参考例 310 で得た化合物を脱保護し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43–1.56 (0.5H, m), 1.72–1.97 (4.5H, m), 2.82 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.11–3.26 (1H, m), 3.75–3.84 (1H, m), 4.07–4.14 (1H, m), 4.22–4.41 (1H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.07 (3H, br), 8.47 (1H, m), 11.85 (1H, br).

[参考例 433] 2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩

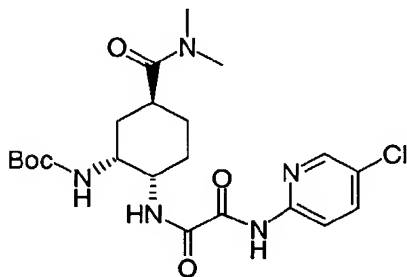


2-アミノ-5-クロロピリジン (100 g) 及び炭酸水素ナトリウム (78.4 g) のテトラヒドロフラン (2000 ml) 懸濁液に、クロロオキソ酢酸 メチル エステル (78.7 ml) を 0℃ にて滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を攪拌下にジエチルエーテル (2000 ml)、塩化アンモニウム (62.4 g) 及び水 (1000 ml) の混合物に加えた後、分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、乾燥し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ]-2-

オキソ酢酸 メチル エステル (162 g) を得た。このエステル (160 g) のテトラヒドロフラン (1800 ml) 溶液に水 (450 ml) 及び水酸化リチウム (18.2 g) を加えた。室温で2時間攪拌後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にヘキサン (3000 ml) を加えて3時間攪拌した。固体を濾取、乾燥し、得られた固体 (190 g) にアセトニトリル (1000 ml) を加え、1時間攪拌し、生じた固体を濾取し、ジエチルエーテル (500 ml) で洗浄後、乾燥し、標題化合物 (158 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 7.92 (1H, dd,  $J=9.1, 2.7$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J=9.1, 0.5$  Hz), 8.36 (1H, dd,  $J=2.7, 0.5$  Hz), 10.19 (1H, s).

[参考例434] (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン - 2-イル) アミノ] - 2-オキソアセチル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

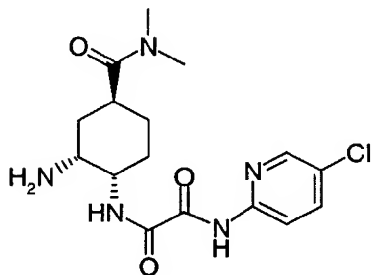


参考例91と同様の方法で、参考例144で得た化合物と参考例433で得た化合物より標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.55 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.60-2.15 (5H, m), 2.56-2.74 (1H, br), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.90-4.01 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.70-4.85 (0.7H, br), 5.70-6.00 (0.3H, br), 7.70 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.75-8.00 (1H, br), 8.16 (1H, br d,  $J$

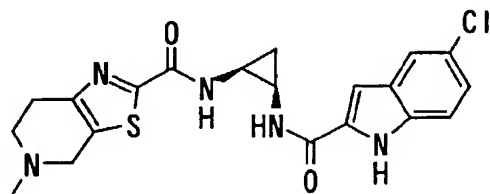
= 8.8 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.73 (1H, s).  
MS (ESI) m/z : 468 (M+H)<sup>+</sup>.

[参考例 435] N<sup>1</sup>-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)エタンジアミド 塩酸塩



参考例 69 と同様の方法で、参考例 434 で得た化合物から標題化合物を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.38-1.51 (1H, m), 1.65-1.85 (3H, m), 1.92-2.09 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.20-3.32 (1H, m), 3.55-4.40 (2H, br), 8.02 (1H, dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.15-8.40 (3H, br), 8.45 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.96 (1H, d, J = 6.6 Hz), 10.33 (1H, s).

[実施例 1] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロプロピル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



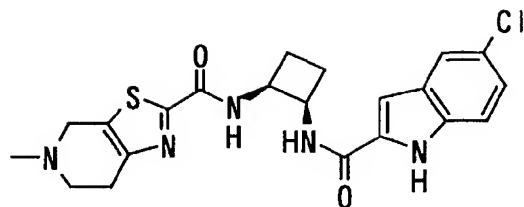
参考例 59 で得た化合物 (108 mg) および参考例 10 で得た化合物 (124 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (71 mg)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100 mg) を室温にて加え、8 日間撹拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮後、水 (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=10:1) で精製した。得られたアモルファス状物質に 1 規定塩酸エタノール溶液、塩化メチレン、およびメタノールを加えた後、濃縮し、標題化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.15–1.35 (2H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.25 (4H, m), 3.35–3.75 (2H, m), 4.32–4.45 (1H, m), 4.68 (1H, br,  $J=15.4$  Hz), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br,  $J=11.0$  Hz), 8.56 (1H, br. s), 11.56 (1H, br,  $J=19.3$  Hz), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 430 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 2] N-( (1R\*, 2S\*)-2-{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロブチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

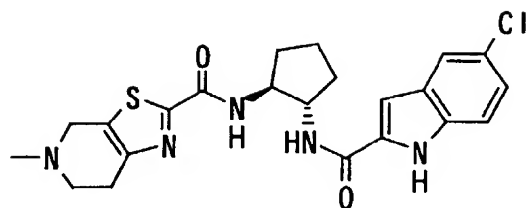




参考例 60 で得た化合物 (117 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、参考例 10 で得た化合物 (136 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (255 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (90 mg) を加え、室温で一晩攪拌した後、真空ポンプを用いて溶媒を減圧下に留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン=7：93) で精製した。得られた化合物に酢酸 エチル エステルおよび 1 規定塩酸エタノール溶液を加えて酸性にして溶媒を減圧下濃縮した。酢酸 エチル エステルを再び加えて、生じた沈殿を濾取、乾燥して標題化合物 (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.00–2.35 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 3.20–3.75 (3H, m), 4.20–4.85 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 10.85–11.20 (1H, br), 11.81 (1H, s).  
 $\text{MS (FAB) } m/z$ : 444 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 3] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



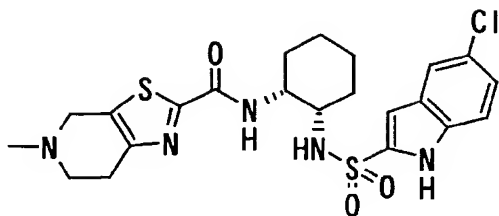
参考例 6 2 で得た化合物 (120 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 (80 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (98 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (23 mg) およびトリエチルアミン (141  $\mu$ l) を加え、室温で 3 日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=93：7) で精製し、得られた淡黄色固体に塩化メチレン (5 ml) および 1 規定塩酸エタノール溶液 (282  $\mu$ l) を加えた。酢酸 エチル エステルを加え、溶媒を減圧下濃縮し、生じた沈殿をろ取り、標題化合物 (109 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.64–1.74 (4H, m), 1.98–2.02 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.47–3.65 (2H, m), 4.29–4.63 (4H, m), 7.10 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.91 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 11.49 (1H, br. s), 11.76 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 458 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 4] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)スルホニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-

テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

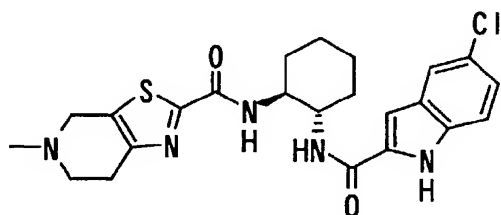


参考例 67 で得た化合物 (400 mg) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.514 ml) と、5-クロロ-1-フェニルスルホニルインドール-2-スルホニルクロライド (特開 2000-119253) (319 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液に水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 100 : 3) により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これをテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、メタノール (2 ml)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を加え 2 時間過熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1 規定塩酸水溶液を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 100 : 3) により精製した。得られた生成物に 1 規定塩酸 (1 ml) を加えて減圧下濃縮し、標題化合物 (108 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.78 (8H, m), 2.94 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.22–3.40 (1H, m), 3.44–3.70 (3H, m), 3.83–3.95 (1H, m), 4.20–4.70 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.18–7.30 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.69 (1H, br. s), 8.09 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 508 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例5] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

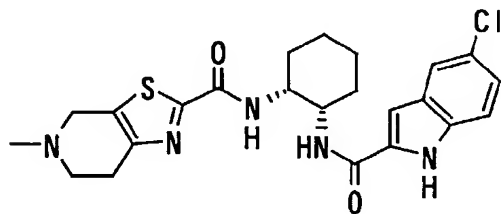


参考例65で得た化合物(300mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(109mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(9mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(321mg)、トリエチルアミン(0.232ml)を加え室温で一晩攪拌した。真空ポンプを用いて反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと水を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=25：1)により精製し、無色泡状物質を得た。これに1規定塩酸(1ml)を加えた後、減圧下濃縮し、標題化合物(203mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.25-1.40 (2H, m), 1.46-1.81 (4H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.76 (5H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 4.25-4.72 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J=8.5, 1.2 Hz), 7.38 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.64 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.70 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例6] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

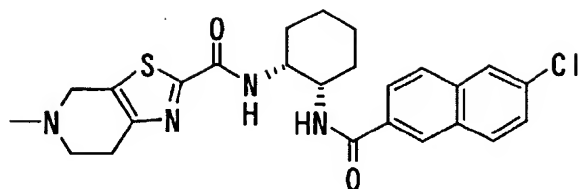


実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物と5-クロロインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.35-1.70 (6H, m), 1.80-2.06 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.27 (2H, m), 3.35-3.51 (1H, m), 3.57-3.82 (1H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.32-4.48 (1H, m), 4.60-4.74 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.36-8.48 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例7] N-{(1R\*, 2S\*)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

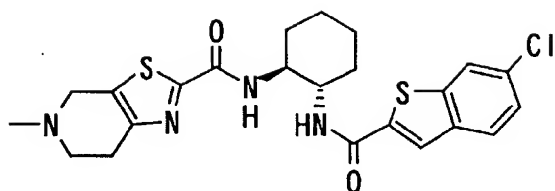


実施例 5 と同様の方法で、参考例 67 で得た化合物 (275mg)、6-クロロナフタレン-2-カルボン酸 (Eur. J. Chem. Chim. Ther., 1984 年, 19 巻, 205-214 頁) (148mg)、トリエチルアミン (0.298ml) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (11mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (412mg) を加えて反応させることにより、標題化合物 (186mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40-1.56 (2H, m), 1.57-1.77 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.13 (2H, br. s), 3.28-3.74 (2H, m), 4.26 (2H, br. s), 4.30-4.74 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.03-8.11 (2H, m), 8.25-8.58 (3H, m), 11.52 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 483 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 8] N-( (1R\*, 2R\*) -2-{ [(6-クロロ-1-ベンゾチオフェン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

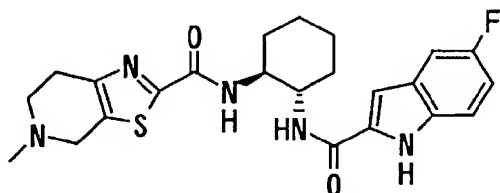


実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 5 で得た化合物 (255 mg)、6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (特開 2000-119253) (141 mg)、トリエチルアミン (0.276 ml) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (10 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (382 mg) を加えて反応させることにより、標題化合物 (239 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20-1.98 (8H, m), 2.88 (3H, s), 3.00-3.72 (4H, m), 3.84-4.09 (2H, m), 4.20-4.75 (2H, m), 7.41 (1H, dd,  $J=8.6$ , 1.7 Hz), 7.91 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.99 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.54-8.67 (2H, m), 11.53 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 489 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 9] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



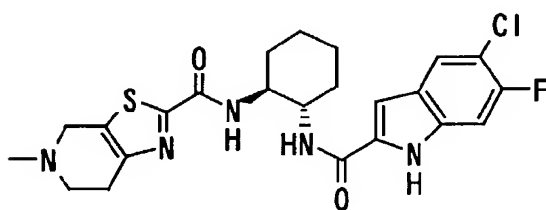
実施例 5 と同様の方法で、参考例 6 5 で得た化合物と 5-フルオロインドール

－2－カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.38 (2H, m), 1.40–1.57 (1H, m), 1.54–1.68 (1H, m), 1.71 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.88 (2H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 2.86 (3H, s), 2.95–3.24 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.63 (1H, br. s), 3.90 (1H, br. s), 3.97–4.10 (1H, m), 4.20–4.44 (1H, m), 4.53–4.70 (1H, m), 6.98 (1H, dd,  $J=9.2, 2.3\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.31–7.39 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 11.21 (1/2H, br. s), 11.42 (1/2H, br. s), 11.60 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 456 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

〔実施例10〕 N－（（1R\*, 2R\*）－2－{〔（5－クロロ－6－フルオロインドール－2－イル）カルボニル〕アミノ}シクロヘキシル）－5－メチルー4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



実施例5と同様の方法で、参考例65で得た化合物と参考例23で得た化合物から標題化合物を得た。

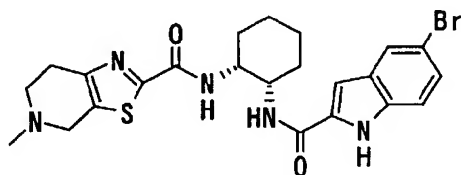
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20–1.40 (2H, m), 1.40–1.80 (4H, m), 1.80–2.00 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.01 (2H, br. s), 3.30–3.80 (2H, m), 3.81–3.97 (2H, m), 4.20–4.80 (2H, m), 7.06 (1H,



s), 7.28 (1H, d, J=10.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.59 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.77 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 490 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例11] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-ブロモインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



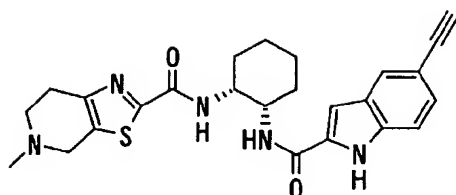
実施例5と同様の方法で、参考例67で得た化合物と5-ブロモインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.43 (2H, br. s), 1.61 (4H, br. s), 1.80-2.10 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.00-3.26 (2H, m), 3.40 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 4.41 (1H, br. s), 4.67 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.37 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, br. s), 8.33-8.52 (1H, m), 11.51 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 515 (M<sup>+</sup>).

[実施例12] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-エチルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸

塩

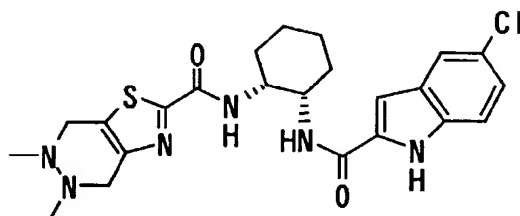


実施例 11 で得た化合物 (300 mg) およびトリフェニルホスフィン (70 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) にトリエチルアミン (6 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリメチルシリルアセチレン (0.250 ml)、および酢酸パラジウム (20 mg) を室温にて加えた。90℃にて2時間攪拌後、反応液を室温まで放冷し、塩化メチレン (20 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え分液した。水層を塩化メチレン (3×10 ml) で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し残渣を得た。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン:メタノール=10:10:1) を用いて精製し、無色固体を得た。これをメタノール (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (120 mg) を加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン (20 ml) および水 (20 ml) を加え、分液し、水層を塩化メチレン (2×15 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン:アセトン:メタノール=10:10:1) を用いて精製し、これを水-メタノール-塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物 (72 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–2.25 (8H, m), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, br. s), 2.93 (2H, br. s), 3.01 (1H, s), 3.74 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.91 (1H, s), 7.25–7.42 (2H, m), 7.61 (1

H, br. s), 7.80–7.97 (2H, m), 9.72 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 462 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例13] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [4, 5-d] ピリダジンを2-カルボキサミド塩酸塩

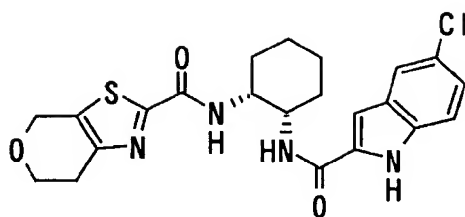


実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例51で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.35–1.50 (2H, m), 1.50–1.75 (4H, m), 1.80–2.10 (2H, m), 2.70 (3H, br. s), 2.79 (3H, br. s), 4.10–4.70 (6H, m), 7.10–7.27 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.47 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 487 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例14] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -6, 7-ジヒドロ-4H-ピラノ [4, 3-d] チアゾール-2-カルボキサミド

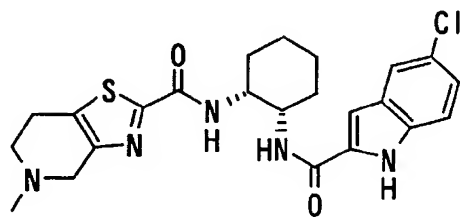


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 6 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 3 6 – 1. 7 2 (6 H, m) , 1. 9 0 – 2. 1 0 (2 H, m) , 2. 8 0 – 2. 8 7 (2 H, m) , 3. 9 3 (2 H, t,  $J=5. 6 \text{ Hz}$ ) , 4. 2 0 – 4. 3 2 (2 H, m) , 4. 8 1 (2 H, s) , 7. 1 2 (1 H, s) , 7. 1 5 (1 H, dd,  $J=8. 8, 2. 0 \text{ Hz}$ ) , 7. 4 1 (1 H, d,  $J=8. 8 \text{ Hz}$ ) , 7. 6 7 (1 H, d,  $J=1. 7 \text{ Hz}$ ) , 8. 1 1 (1 H, d,  $J=6. 6 \text{ Hz}$ ) , 8. 3 6 (1 H, d,  $J=8. 3 \text{ Hz}$ ) , 11. 7 8 (1 H, s) .

MS (FAB)  $m/z$  : 4 5 9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 1 5] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[4, 5-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



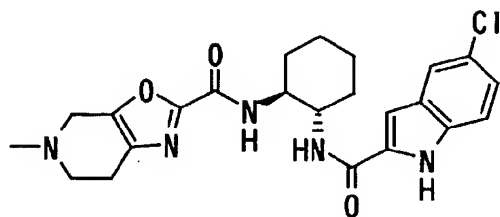
実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 2 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 3 2 – 1. 7 4 (6 H, m) , 1. 8 2 – 2. 1 0 (2 H, m) , 2. 9 2 (3 H, s) , 3. 1 2 – 3. 5 0 (3 H,

m), 3.69 (1H, br. s), 4.13–4.39 (3H, m), 4.51 (1H, br. s), 7.10–7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, br. s), 8.40 (1H, br. s), 11.41 (1H, br. s), 11.87 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例16] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロオキサゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

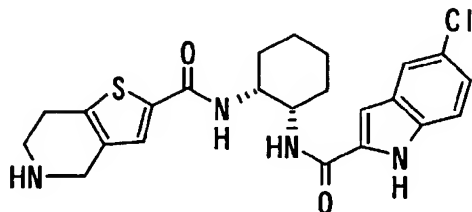


実施例2と同様の方法で、参考例69で得た化合物と参考例21で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.23–1.39 (2H, m), 1.40–1.81 (4H, m), 1.82–1.98 (2H, m), 2.60–3.00 (5H, m), 3.20–3.70 (2H, m), 3.87–3.96 (1H, m), 3.98–4.10 (1H, m), 4.12–4.70 (2H, m), 7.04 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 11.61 (1H, br. s), 11.72 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 456 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 17] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

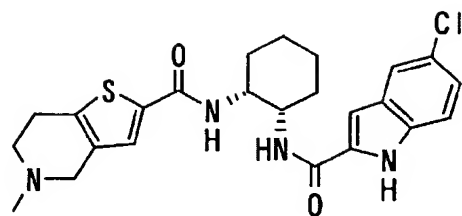


実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と 5-(tert-ブトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(WO 94/21599)を縮合し、塩酸で処理して脱保護し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.42 (2H, br. s), 1.56-1.76 (4H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.04 (2H, br. s), 3.32-3.45 (2H, m), 4.15 (3H, br. s), 4.26 (1H, br. s), 7.14 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.23 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.18-8.30 (2H, m), 9.42 (2H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 457 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 18] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

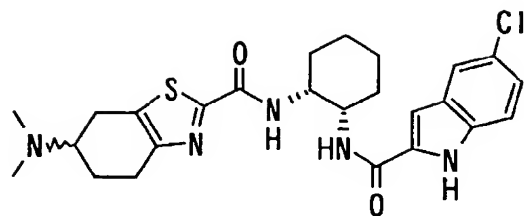


実施例 17 で得た化合物 (171 mg) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.104 ml) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液に酢酸 (0.059 ml) を加えた後、35%ホルマリン (0.070 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (118 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えた後水を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 50 : 3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを 1 規定塩酸に懸濁した後、減圧下濃縮して標題化合物 (85 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40 (2H, br. s), 1.50–1.71 (4H, m), 1.97–2.05 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.98–3.20 (1H, m), 3.30–3.38 (2H, m), 3.54–3.70 (1H, m), 4.05–4.42 (4H, m), 7.14 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.17–8.27 (2H, m), 10.83 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 471 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 19] N-((1R\*, 2S\*)-2-{{[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル}-6-(ジメチルアミノ)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

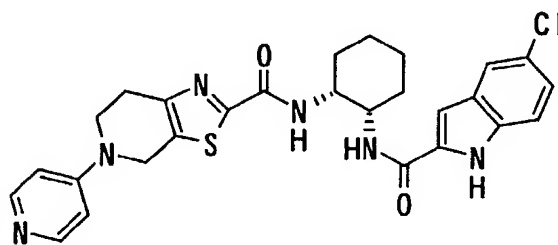


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物と参考例 3 1 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (2H, br. s), 1.52–1.68 (4H, m), 1.87–2.08 (3H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.65–2.75 (1H, m), 2.77 (6H, s), 2.95–3.17 (2H, m), 3.30–3.70 (2H, m), 4.15–4.30 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.95 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 500 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 20] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(ピリジン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 2 4 で得た化合物 (204 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液



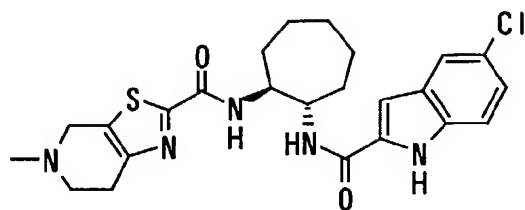
にn-ブチルリチウム（1.60規定ヘキサン溶液，0.704ml）を-78℃にて滴下後、0℃で30分間攪拌した。再び-78℃に冷却後、炭酸ガスを吹き込みながら、20分間で室温まで昇温し、反応液を減圧下濃縮した。得られた残さのN，N-ジメチルホルムアミド（6ml）溶液に、参考例71で得た化合物（400mg）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（254mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（360mg）、およびジイソプロピルアミン（0.491ml）を室温にて加えた。3日間攪拌後、反応混液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン（30ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、および水（100ml）を加え、分液後、水層を塩化メチレン（4×15ml）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20：1→10：1）を用いて精製し、これを、1規定塩酸水溶液-メタノール-塩化メチレンに溶解後濃縮し、標題化合物（245mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）δ：1.42（2H，br. s），1.60（4H，br. s），1.84-1.94（1H，m），1.94-2.08（1H，m），2.97（2H，br. s），3.97-4.13（2H，m），4.19（1H，br. s），4.27（1H，br. s），5.03（2H，s），7.13（1H，br. s），7.16（1H，dd，J=8.8，2.0Hz），7.32（2H，br. s），7.40（1H，d，J=8.8Hz），7.68（1H，d，J=2.0Hz），8.15（1H，br，J=7.3Hz），8.31（2H，d，J=5.9Hz），8.39（1H，d，J=8.1Hz），11.90（1H，s），14.03（1H，br. s）。

MS（ESI）m/z：535（M+H）<sup>+</sup>。

〔実施例21〕N-（（1R<sup>\*</sup>，2R<sup>\*</sup>）-2-〔（5-クロロインドール-2-イル）カルボニル〕アミノ}シクロヘプチル）-5-メチル-4，5，6，7

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

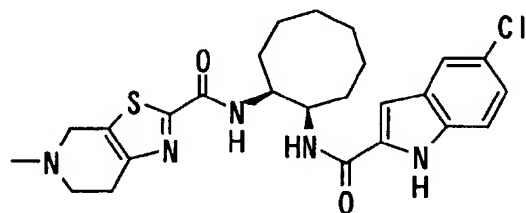


実施例 2 と同様の方法で、参考例 74 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.51–1.55 (4H, m), 1.75–1.80 (6H, m), 2.88 (3H, s), 3.12 (1H, br. s), 3.35–3.63 (4H, m), 4.10–4.13 (1H, m), 4.29–4.61 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.21–11.35 (1H, m), 11.71 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 486 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 22] N-((1R\*, 2S\*)-2-{{[(5-chloroindol-2-yl) carbonyl] amino} cyclooctyl}-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



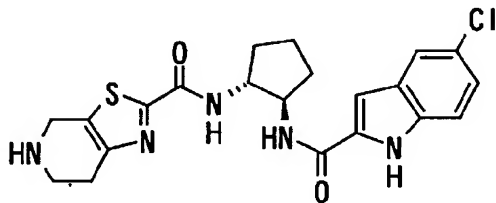
実施例 2 と同様の方法で、参考例 78 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物

から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.61–2.06 (12H, m), 2.90 (3H, s), 3.08–3.17 (2H, m), 3.43–3.45 (1H, m), 3.67 (1H, br. s), 4.43 (3H, br. s), 4.67 (1H, br. s), 7.16–7.18 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.24 (1H, br. s), 8.58 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.43, 11.63 (1H, each br. s), 11.80 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 500 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例23] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

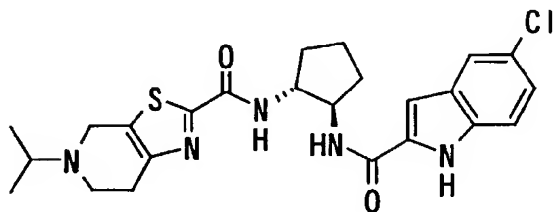


実施例2と同様にして参考例63で得た化合物と参考例34で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.82 (4H, m), 1.91–2.15 (2H, m), 3.08 (2H, s), 3.37–3.49 (2H, m), 4.28–4.56 (4H, m), 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.61 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 10.05 (2H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 444 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 24] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



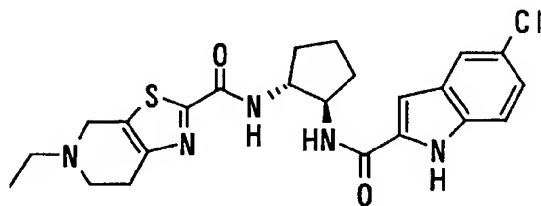
実施例 23 で得た化合物 (30 mg) を塩化メチレン (20 ml) に懸濁しトリエチルアミン (260  $\mu$ l) を加え室温で 15 分間攪拌した。反応液に酢酸 (179  $\mu$ l)、アセトン (920  $\mu$ l) を加え室温で 2 分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (796 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液操作をおこなった。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=100：3) により精製し、無色泡状物質を得た。これを塩化メチレンに溶解し 1 規定塩酸エタノール溶液 (1 ml) を加えた。溶液を減圧下濃縮し標題化合物 (205 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27–1.39 (6H, m), 1.58–1.80 (4H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 3.00–3.12 (1H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.59–3.77 (2H, m), 4.25–4.39 (1H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.57–4.65 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=8.8$

H z), 11.39 (1H, br. s), 11.76 (0.5H, s), 11.80 (0.5H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 486 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例25] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

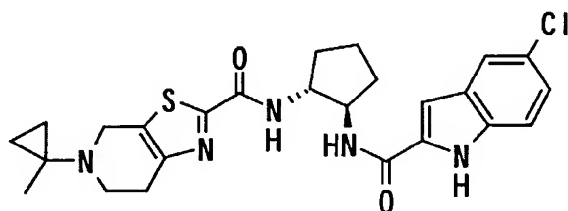


実施例23で得た化合物(500mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(576 $\mu$ l)、よう化エチル(329 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え不溶物をろ取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、淡褐色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(2ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮し標題化合物(180mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.80 (4H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 3.20-3.39 (5H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 4.26-4.58 (3H, m), 4.68-4.79 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.69 (1H, d, J=1.5Hz), 8.55 (1H, d, J=8.5Hz), 8.92 (1H, d, J=8.5Hz), 11.38 (1H, br. s), 11.70-11.80 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 472 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 26] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)-5-(1-メチルシクロプロピル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

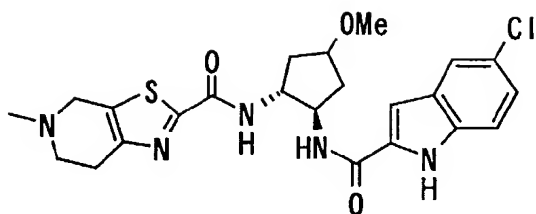


実施例 2 と同様の方法で、参考例 63 で得た化合物と参考例 39 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.81 (2H, br. s), 1.20-1.55 (5H, br), 1.55-1.80 (4H, m), 1.95-2.12 (2H, m), 3.05-3.40 (2H, br), 3.60-3.80 (2H, br), 4.25-4.80 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.85-8.95 (1H, m), 10.60-10.90 (1H, br), 11.73 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 498 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 27] N-((1R\*, 2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-メトキシシクロペンチル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩 (立体異性体 A および立体異性体 B)



参考例 8 2 で得た化合物（4 位の立体異性体の混合物）（268 mg）から、実施例 2 と同様の方法にて、参考例 10 で得た化合物と縮合して標題化合物の立体異性体 A と B の混合物を合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離後、塩酸塩とし、標題化合物の立体異性体 A（75 mg）および立体異性体 B（70 mg）を得た。

立体異性体 A：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70–2.15 (4H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.90 (8H, m), 4.10–4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.96 (1H, br. s), 11.75 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

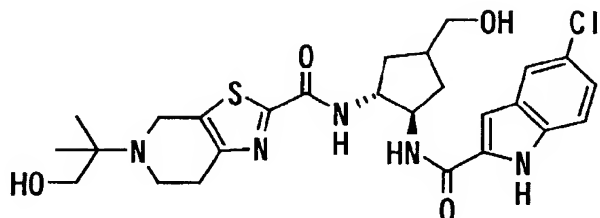
立体異性体 B：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.00–3.70 (7H, m), 3.70–3.90 (1H, m), 4.20–4.80 (4H, m), 7.05–7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.59 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.26 (1H, br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 28] N-[ (1R\*, 2R\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2

－イル) カルボニル] アミノ} －4－ (ヒドロキシメチル) シクロペンチル] －5－ (1, 1－ジメチル－2－ヒドロキシエチル) －4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩 (立体異性体A)



1) 実施例2と同様の方法で、参考例85で得た化合物と参考例42で得た化合物から、N－((1R\*, 2R\*)－4－[(ベンジルオキシ)メチル]－2－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)－5－(2－{tert－ブチル(ジフェニル)シリル}オキシ)－1, 1－ジメチルエチル)－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－カルボキサミドの立体異性体Aと立体異性体Bを得た。

立体異性体A：

<sup>1</sup>H－NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.05 (9H, s), 1.168, 1.171 (6H, each s), 1.53－1.61 (1H, m), 1.76－1.88 (1H, m), 2.30－2.37 (2H, m), 2.78－2.79 (2H, m), 2.87－2.90 (1H, m), 2.96－3.00 (1H, m), 3.37－3.47 (2H, m), 3.58 (2H, s), 3.96 (1H, q, J = 13.1 Hz), 4.41－4.45 (1H, m), 4.51－4.57 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.23－7.43 (12H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.37 (1H, br. s).

立体異性体B：



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 1.17 (6H, s), 1.43–1.47 (1H, m), 1.85–1.88 (1H, m), 2.09–2.14 (1H, m), 2.58–2.63 (1H, m), 2.78–2.79 (2H, m), 2.86–2.90 (1H, m), 2.96–3.00 (1H, m), 3.38–3.46 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.95 (1H, q,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 4.15–4.20 (1H, m), 4.45–4.56 (3H, m), 6.74 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.27–7.43 (12H, m), 7.57 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.48 (1H, br. s).

2) 上記の立体異性体A (288mg) を塩化メチレン (20ml) に懸濁しジメチルスルフィド (1.15ml)、無水塩化アルミニウム (350mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=9:1) で精製し、5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(1R\*,2R\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体A) (184mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.15 (6H, s), 1.54–1.62 (1H, m), 1.73–1.81 (1H, m), 1.99–2.25 (2H, m), 2.34–2.38 (2H, m), 2.67–2.85 (3H, m), 2.92–2.97 (1H, m), 3.48–3.62 (4H, m), 3.93 (1H, q,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 4.20–4.28 (1H, m), 4.47–4.56 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.11–7.

1.8 (1H, m), 7.24–7.27 (1H, m), 7.32–7.43 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.63 (4H, dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz), 7.90–7.92 (2H, m), 10.13 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 784 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

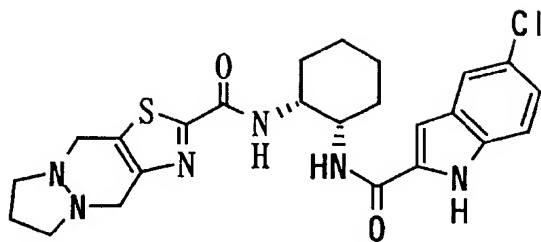
3) 上記の2) で得た立体異性体A (180mg) を1規定テトラブチルアンモニウムフルオライドテトラヒドロフラン溶液 (2ml) に溶解し、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレン、1規定水酸化ナトリウム水溶液および塩化ナトリウムを加え、分液操作をおこない、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=19:1) で精製した。得られた粉末をメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (229 $\mu$ l) を加え、酢酸 エチル エステルを加えて溶媒を減圧下に濃縮し、標題化合物 (63mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.33–1.50 (8H, m), 1.70–1.91 (2H, m), 2.07–2.14 (1H, m), 2.23–2.24 (1H, m), 3.04–3.10 (1H, m), 3.27–3.44 (4H, m), 3.57–3.70 (2H, m), 3.92–3.95 (1H, m), 4.29–4.72 (4H, m), 5.81 (1H, br. s), 7.11 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.53–8.56 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.36 (1H, br. s), 11.75, 11.77 (1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 546 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例29] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 7, 8, 10-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[1, 2-a]チアゾロ[4, 5-d]ピリダジン-2-カ

ルボキサミド 塩酸塩

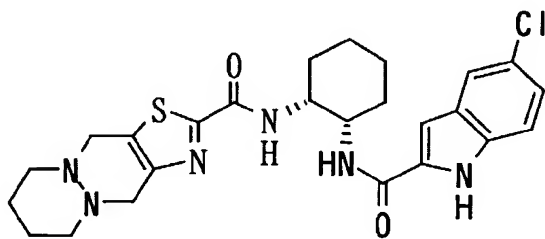


実施例 2 と同様の方法で、参考例 7 1 で得た化合物および参考例 4 4 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.80–2.00 (2H, m), 2.27 (2H, br. s), 2.80–4.80 (10H, m), 7.14 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, br. s), 11.81 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 499 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 30] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,6,7,8,9,11-ヘキサヒドロピリダジノ[1,2-a]チアゾロ[4,5-d]ピリダジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



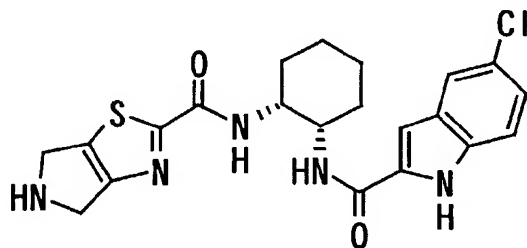
実施例 2 と同様の方法で、参考例 4 6 で得た化合物と参考例 7 1 で得た化合物

から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.35–1.55 (2H, m), 1.55–2.10 (10H, m), 2.80–4.80 (10H, m), 7.10–7.25 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, br. s), 8.41 (1H, br. s), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 513 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 31] 5-クロロ-N- { (1R\*, 2S\*) -2- [ (5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イルカルボニル) アミノ] シクロヘキシル} インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



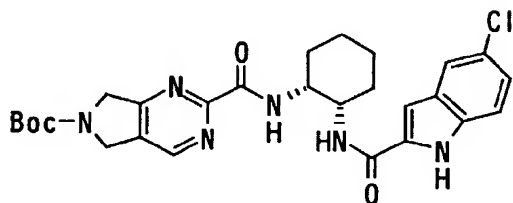
アルゴン雰囲気下、参考例 33 で得た化合物 (171 mg) をジエチルエーテル (5 ml) に溶解させ、 $-78^\circ\text{C}$  で  $n$ -ブチルリチウム (1.60 規定ヘキサン溶液,  $385\ \mu\text{l}$ ) を滴下した。 $-78^\circ\text{C}$  で 10 分間攪拌した後、炭酸ガスを 20 分間吹き込んだ後、室温まで昇温させた。反応液を減圧下濃縮して得られた残留物を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例 71 で得た化合物 (184 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (76 mg) 及び 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (215 mg) を加え、3 日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 3 : 97) にて精製して得られた生成物に塩

酸エタノール溶液（5 ml）を加えて、室温で1時間攪拌し、反応液を濃縮した。  
得られた残留物を酢酸 エチル エステルを加えて固化し、粉末を濾取し、標題化合物（31 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.52 (2H, m), 1.55–1.80 (4H, m), 1.82–2.05 (2H, m), 4.22 (1H, br. s), 4.28 (1H, br. s), 4.38 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.10–10.50 (2H, br), 11.83 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 444 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例32] 2- { [ ( (1R\*, 2S\*) - 2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) アミノ] カルボニル } - 5, 7-ジヒドロ-6H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



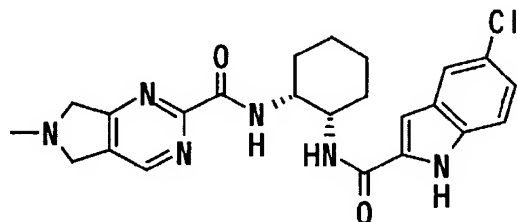
参考例50で得た化合物を水酸化リチウムにて加水分解した後、実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と反応させ標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 1.55–2.30 (8H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.53 (1H, br. s), 4.74–4.83 (4H, m), 6.99 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ).

z), 7.62 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.11 (1H, br. s), 8.48–8.53 (1H, br), 8.70–8.76 (1H, br), 9.60–9.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例33] N-( (1R\*, 2S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) -6-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] ピリミジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



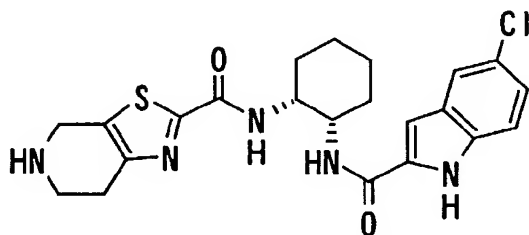
実施例32で得た化合物 (34.0 mg) を塩化メチレン (1 ml) に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を室温にて加え、1時間攪拌した。減圧下濃縮し、残さを塩化メチレン (1 ml) に溶解し、トリエチルアミン (17.6  $\mu$ l)、酢酸 (7.21  $\mu$ l)、35%ホルマリン (8.13  $\mu$ l)、および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (20.1 mg) を室温にて加え1時間攪拌した。反応液に塩化メチレン (10 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン = 7 : 93) で精製し、1規定塩酸エタノール溶液および酢酸 エチル エステルを加えて固化させ、濾取し、標題化合物 (8.00 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40–1.55 (2H, m), 1.55–1.75 (4H, m), 1.80–2.05 (2H, m), 2.98 (3H, br. s), 4.28 (2H, br. s), 4.65 (4H, br. s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.6

9 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=6.9$  Hz), 8.65 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.93 (1H, s), 11.73 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 453 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例34] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

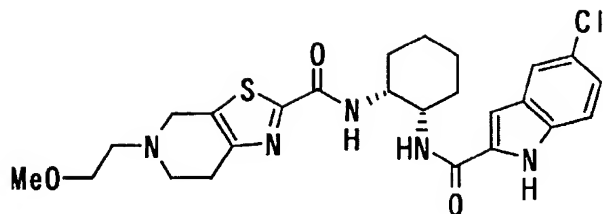


実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例34で得た化合物との反応で得られた生成物を塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.52 (2H, m), 1.62 (4H, br. s), 1.86-2.09 (2H, m), 3.03 (2H, br. s), 3.40-3.47 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 4.44 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.10-8.15 (1H, m), 8.40-8.47 (1H, m), 9.69 (2H, br. s), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 458 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例35] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(2-メトキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

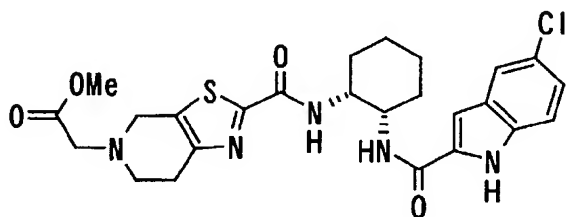


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物と 2-メトキシエチルプロミドから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (2H, br. s), 1.62 (4H, br. s), 1.85–2.10 (2H, m), 2.76–3.21 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.64 (2H, br. s), 4.00–4.52 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.08–8.20 (1H, m), 8.36–8.48 (1H, m), 11.84 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 516 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 36] 2- [2- { [ ( (1R\*, 2S\*) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル} -6, 7-ジヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-5 (4H)-イル] 酢酸 メチル エステル 塩酸塩



実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とブromo酢酸メチルから標題化合物を得た。

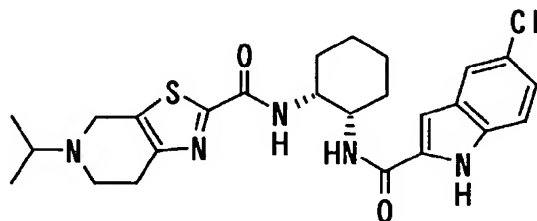
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.98 (7H, m), 2.17 (1



H, br. s), 2.87–3.10 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 3.99 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 4.22 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.58–7.63 (2H, m), 7.87 (1H, br. s), 9.88 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 37] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

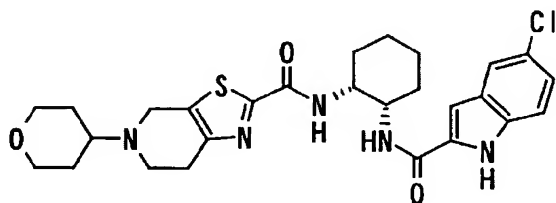


実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物とアセトンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.18–1.73 (8H, m), 1.81–2.10 (2H, m), 2.97–3.16 (1H, m), 3.20–3.41 (2H, m), 3.52–3.80 (2H, m), 4.19–4.31 (2H, m), 4.34–4.77 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.15 (1H, br. s), 8.28–8.51 (1H, m), 11.31 (1H, br. s), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 500 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例38] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

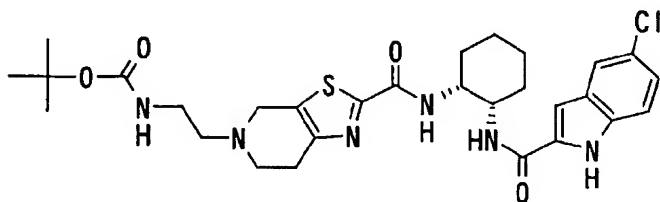


実施例24と同様の方法で、実施例34で得た化合物およびテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 1.30-3.56 (19H, m), 3.70-4.01 (3H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 4.32-4.80 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.14 (1H, br. s), 8.39 (1H, br. s), 11.84 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例39] 2-[2-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6, 7-ジヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-5(4H)-イル]エチルカルバミン酸 tert-ブチル エステル

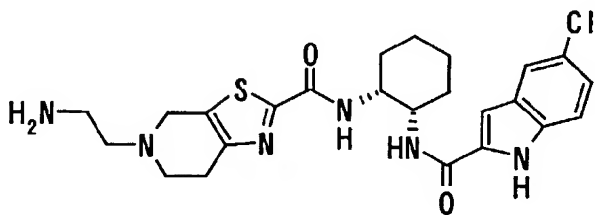


実施例 24 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物および N- (tert-ブトキシカルボニル) アミノアセトアルデヒド (J. Org. Chem., 1988 年, 53 巻, 3457 頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.54–1.98 (7H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.74 (2H, br. s), 2.92 (4H, br. s), 3.34 (2H, br. s), 3.84 (2H, br. s), 4.21 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57–7.63 (2H, m), 7.81 (1H, br. s), 9.66 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 601 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 40] 5- (2-アミノエチル) -N- ((1R\*, 2S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



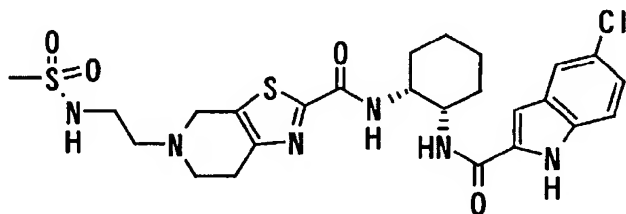
実施例 39 で得た化合物 (450 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、塩酸エタノール溶液 (30 ml) を加え室温で 1 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸 エチル エステルを加え析出した固体をろ取り標題化合物 (367 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85–2.08 (2H, m), 3.00–4.62 (12H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.$

0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.15–8.68 (4H, m), 11.85 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 501 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例41] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]エチル}-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



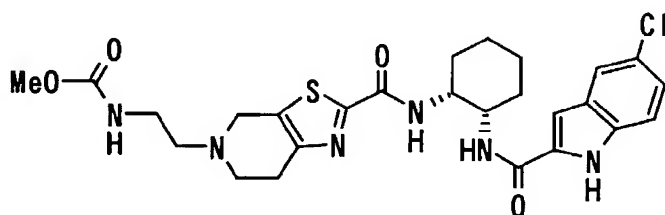
実施例40で得た化合物(110mg)をピリジン(3ml)に溶解し、塩化メタンスルホン(30 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン：メタノール=85：15の溶液と水を加え分液操作をおこなった後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=100：3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.3ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(63mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.38–1.50 (2H, m), 1.55–1.70 (4H, m), 1.86–2.05 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02–3.25 (2H, m), 3.30–3.60 (5H, m), 3.78 (1H, br. s), 4.18–4.30 (2H, m), 4.45–4.86 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, br. s), 7.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.09 (1H, br. s),

8.43 (1H, br. s), 11.18 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 579 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例42] 2-[2-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル]エチルカルバミン酸 メチル エステル 塩酸塩



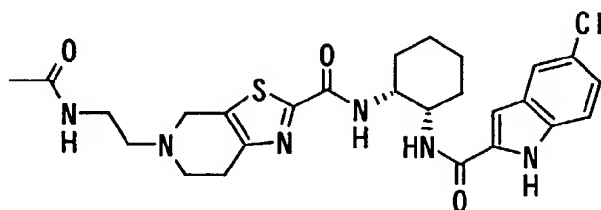
実施例40で得た化合物(144mg)をピリジン(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(138 $\mu$ l)を加えた後、室温で5分攪拌した。この溶液に、メタノール(20 $\mu$ l)を含むテトラヒドロフラン(1ml)にトリホスゲン(49mg)を加えて調整した溶液を室温で滴下し1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレン：メタノール=9：1に溶解し水を加えて分液した後、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=10：3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.2ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(60mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.50 (2H, m), 1.61 (4H, br. s), 1.85-2.04 (2H, m), 2.80-3.49 (8H, m), 3.52 (3H, s), 3.62-4.91 (4H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.37 (1H, br. s), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.40 (1H, br. s),

11.05 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 559 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例43] 5-[2-(アセチルアミノ)エチル]-N-(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

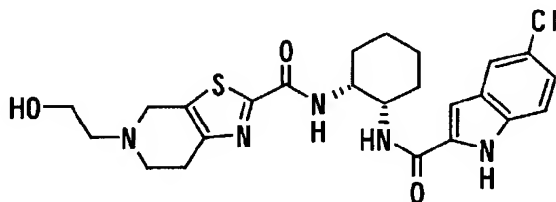


実施例40で得た化合物(90mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(65 $\mu$ l)、無水酢酸(22 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと0.3規定水酸化ナトリウム水溶液を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、無色泡状物質を得た。これを1規定塩酸(0.3ml)に懸濁し、溶液を減圧下濃縮して標題化合物(73mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.52 (2H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.83 (3H, s), 1.84-2.06 (2H, m), 3.02-3.87 (8H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.40-4.52 (1H, m), 4.78-4.88 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6Hz), 7.40 (1H, d, J=8.6Hz), 7.70 (1H, s), 8.07-8.17 (1H, m), 8.22-8.30 (1H, m), 8.38-8.52 (1H, m), 11.14 (1H, br. s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 543 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例44] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

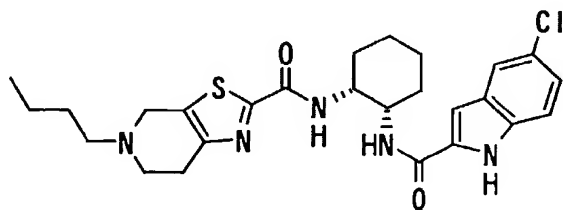


実施例25と同様の方法で、実施例34で得た化合物と2-ブロモエタノールから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.37-1.69 (6H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.75-2.86 (4H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.47 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.12 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.05-8.13 (1H, m), 8.28-8.35 (1H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 502 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例45] 5-ブチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

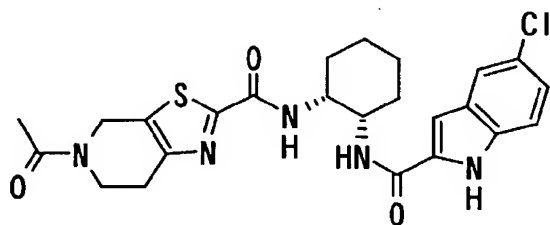


実施例 25 と同様の方法で、実施例 34 で得た化合物と 1-ブロモブタンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.20–1.70 (10H, m), 1.87–2.05 (2H, m), 2.55–3.40 (8H, m), 4.16–4.30 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.05–8.14 (1H, m), 8.35 (1H, br. s), 11.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 514 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 46] 5-アセチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 34 で得た化合物 (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、トリエチルアミン (84  $\mu$ l)、無水酢酸 (29  $\mu$ l) を加えた後、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと 1 規定塩酸を加え分液操作をおこなった後有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=100:3) により精製し、標題化合物 (86 mg) を得た。

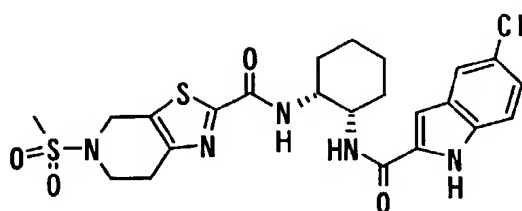
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52–1.85 (5H, m), 1.91 (2H, br. s), 2.10–2.28 (4H, m), 2.77–3.00 (2H, m), 3.70–4.00 (2H, m), 4.19–4.38 (1H, m), 4.45 (1H, br. s), 4.68–4.99 (2H, m), 6.85 (1H,



s), 7.17–7.22 (1H, m), 7.30–7.39 (1H, m), 7.50–7.84 (3H, m), 9.72–10.05 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 500 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例47] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-(メチルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



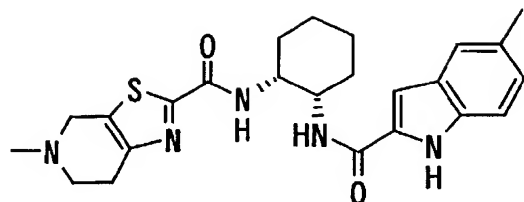
実施例34で得た化合物(100mg)をピリジン(3ml)に溶解し、トリエチルアミン(168 $\mu$ l)塩化メタンスルホニル(48 $\mu$ l)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに塩化メチレンと1規定塩酸を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:1)により精製し、標題化合物(79mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–1.82 (5H, m), 1.90 (2H, br. s), 2.13 (1H, br. s), 2.89 (3H, s), 2.91–2.98 (2H, m), 3.60–3.70 (2H, m), 4.30 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.58 (2H, s), 6.87 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (3H, br. s), 9.91 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 536 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例48] 5-メチル-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-メチルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4,5,6,7

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

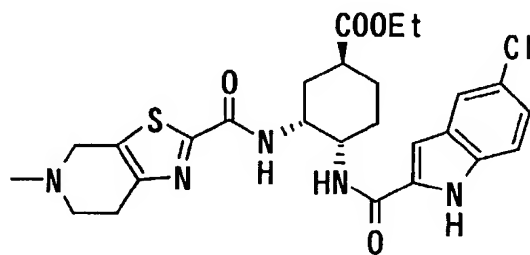


実施例 5 と同様の方法で、参考例 67 で得た化合物と 5-メチルインドール-2-カルボン酸から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (2H, m), 1.50–1.80 (4H, m), 1.85–2.07 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.53 (2H, br. s), 4.15–4.30 (2H, m), 4.30–4.80 (2H, br), 7.00 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, br. s), 11.45 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 452 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 49] (1R $^*$ , 3S $^*$ , 4R $^*$ )-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



参考例 91 で得た化合物 (1.40 g) をエタノール (8 ml) に懸濁し、室

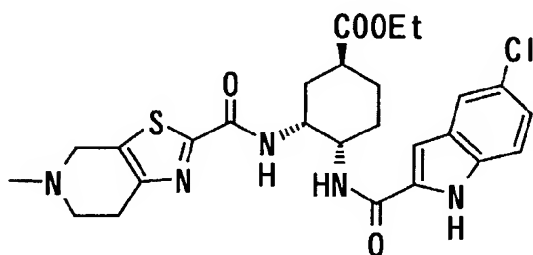
温にて塩酸エタノール溶液（10 ml）を加え、12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、（1R<sup>+</sup>, 3S<sup>+</sup>, 4R<sup>+</sup>）-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル 塩酸塩（1.25 g）を得た。

実施例2と同様の方法で、上記の生成物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52-1.80 (2H, m), 2.03-2.37 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.57-2.71 (1H, m), 3.73 and 3.78 (each 1H, each d, J=14.4 Hz), 4.08-4.17 (1H, m), 4.18 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.6 Hz), 9.30 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 544 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例50] (1S, 3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル



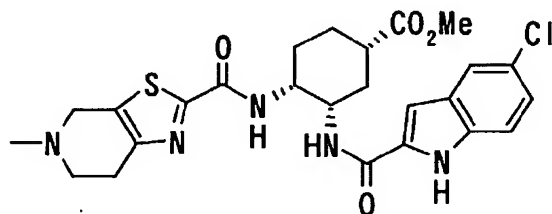
参考例97で得た化合物（4.2 g）をエタノール（25 ml）に懸濁し、室

温にて塩酸エタノール溶液（55 ml）を加え、11時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して、無色固体（4.15 g）を得た。

上記生成物（4.15 g）をN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に溶解し、室温にて参考例10で得た化合物（2.86 g）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（1.72 g）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（2.15 g）を加え、39時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製し、標題化合物（1.71 g）を得た。

$[\alpha]_D -94^\circ$ （ $c=1.0$ , クロロホルム）。

[実施例51] (1R\*, 3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル



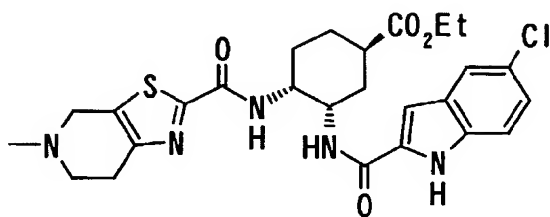
実施例49と同様の方法で、参考例107で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.55–1.80 (3H, m), 1.80–2.20 (3H, m), 2.60–2.75 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.15–3.30 (1H, m), 3.30–3.50 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.55–3.70 (1H, m), 4.20–4.30 (1

H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.20–8.35 (1H, m), 8.35–8.45 (1H, m), 11.82 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例52] (1R<sup>+</sup>, 3S<sup>+</sup>, 4R<sup>+</sup>) – 3 – { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} – 4 – { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 エチル エステル

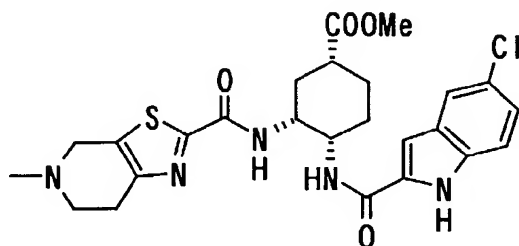


実施例49と同様の方法で、参考例98で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.82–2.30 (6H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.73 (1H, m), 3.74–3.85 (2H, m), 3.85–3.93 (2H, m), 3.71 (2H, s), 4.12–4.29 (3H, m), 4.49–4.59 (1H, m), 6.89 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.33 (1H, br. s), 7.41 (1H, br. s), 7.62 (1H, br. s), 9.37 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 544 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 5 3] (1 R<sup>\*</sup>, 3 R<sup>\*</sup>, 4 S<sup>\*</sup>) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル 塩酸塩

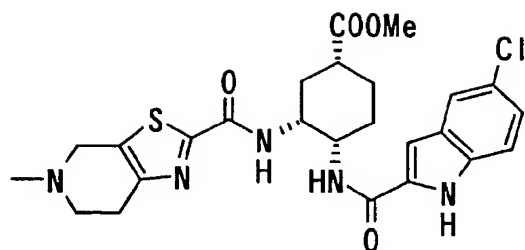


実施例 4 9 と同様の方法で、参考例 1 0 6 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させて、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 6 5 - 1. 8 0 (3 H, m), 1. 8 0 - 2. 1 0 (2 H, m), 2. 1 5 - 2. 2 5 (1 H, m), 2. 5 5 - 2. 7 0 (1 H, m), 2. 8 9 (3 H, s), 3. 0 5 - 3. 2 0 (1 H, m), 3. 3 0 - 3. 5 0 (4 H, m), 3. 5 5 - 3. 6 5 (1 H, m), 3. 6 2 (3 H, s), 4. 2 0 - 4. 3 0 (1 H, m), 4. 3 5 - 4. 4 5 (1 H, m), 7. 1 9 (1 H, dd, J = 8. 8, 1. 2 Hz), 7. 2 3 (1 H, s), 7. 4 3 (1 H, d, J = 8. 8 Hz), 7. 7 3 (1 H, s), 8. 0 3 (1 H, d, J = 6. 8 Hz), 8. 7 3 (1 H, d, J = 8. 5 Hz), 11. 1 5 - 11. 3 8 (1 H, br), 11. 8 5 (1 H, s).

MS (FAB) m/z : 530 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 5 4] (1 R, 3 R, 4 S) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 3 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル

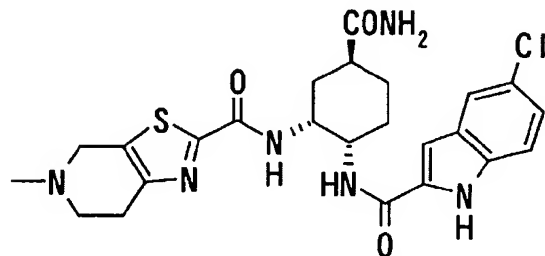


実施例 49 と同様の方法で、参考例 112 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、5-クロロインドール-2-カルボン酸と縮合させ、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.67–1.76 (3H, m), 1.88–1.91 (1H, m), 2.01 (1H, br. s), 2.13–2.22 (1H, m), 2.52–2.67 (4H, m), 2.86 (2H, br. s), 3.04 (2H, br. s), 3.33–3.41 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.22–4.36 (3H, m), 7.17–7.22 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 11.80 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 530 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 55] N-((1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アミノカルボニル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

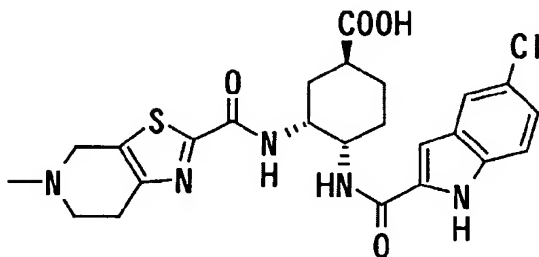


実施例 49 と同様の方法で、参考例 113 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサ  
ン溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78–2.40 (7H, m), 2.53 (3H, s), 2.80–2.89 (1H, m), 2.91–3.00 (1H, m), 3.68–3.76 (2H, m), 4.08–4.19 (1H, m), 4.54–4.65 (1H, m), 6.80 (1H, br. s), 7.21 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.38–7.43 (1H, m), 7.49–7.55 (1H, m), 7.63 (1H, br. s), 9.14 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 56] (1R\*, 3S\*, 4R\*)-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -3- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキサンカルボン酸

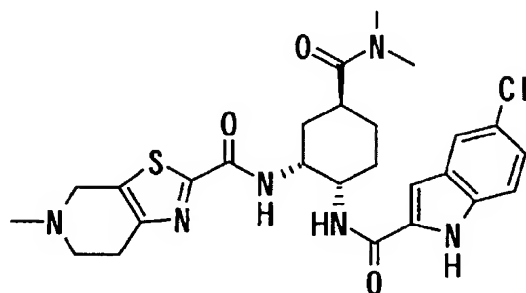


実施例 49 で得た化合物 (916 mg) をエタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (8 ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 ml) を加え、同温にて 12 時間攪拌した。1 規定塩酸エタノール溶液 (3.3 ml) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (712 mg) を得た。

[実施例 57] N- { (1R\*, 2S\*, 5S\*) -2- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -5- [(ジメチルアミノ) カルボニル]



シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



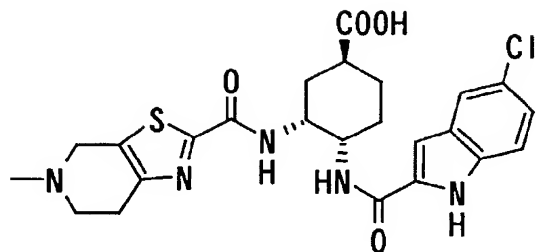
実施例 56 で得た化合物 (168 mg) のクロロホルム懸濁液 (10 ml) にトリエチルアミン (0.25 ml)、ジメチルアミン 塩酸塩 (133 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (53 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (75 mg) を加え、72 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=93:7) で精製し、得られた無色固体 (135 mg) をエタノール (5 ml) に懸濁させ、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.5 ml) を加え 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、標題化合物 (112 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–2.07 (6H, m), 2.73–3.70 (10H, m), 2.88 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.03–4.20 (1H, m), 4.51–4.67 (1H, m), 7.04 (1H, br. s), 7.16 (1H, br,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, br. s), 8.32–8.47 (2H, m), 10.76 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 543 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 58] (1S, 3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ

ヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸

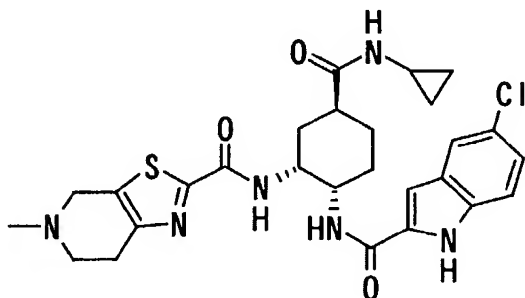


実施例 50 で得た化合物 (1.6 g) をエタノール (20 ml) およびテトラヒドロフラン (15 ml) の混合溶媒に懸濁し、室温にて 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.9 ml) を加え、同温にて 12 時間攪拌した。1 規定塩酸 (5.9 ml) を加えた後、減圧下溶媒を留去し、残さを水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (1.19 g) を得た。

mp. 234–236 °C.

$[\alpha]_D - 57^\circ$  (c = 1.0, メタノール) .

[実施例 59] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [ (シクロプロピルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

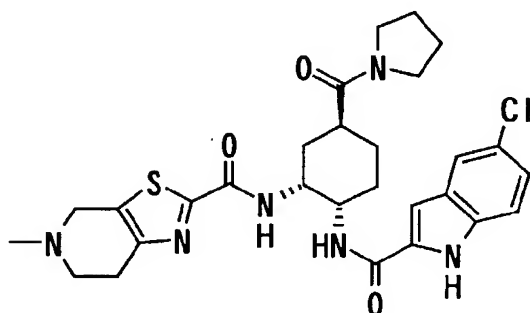


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物およびシクロプロピルアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.32–0.40 (2H, m), 0.53–0.63 (2H, m), 1.50–2.10 (6H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.45–2.70 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.05–3.80 (3H, m), 4.05–4.17 (1H, m), 4.30–4.55 (2H, m), 4.55–4.80 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, br,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, br. s), 8.40 (1H, br,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.20–11.60 (1H, br), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例60] N-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



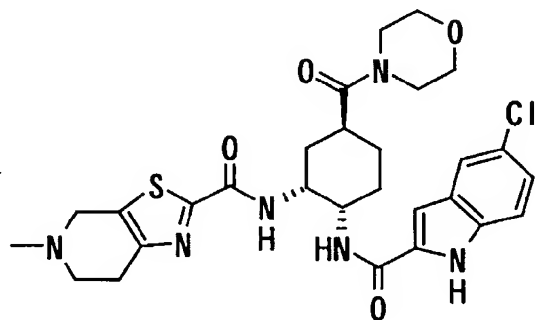
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物とピロリジンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–2.10 (10H, m), 2.75–2.90 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.10–3.70 (H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.25–4.80 (3H, m), 7.

0.5 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.32 (1H, br,  $J=7.6$  Hz), 8.38 (1H, br,  $J=7.1$  Hz), 11.22 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 569 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例61] N-[(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(4-モルホリニルカルボニル)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



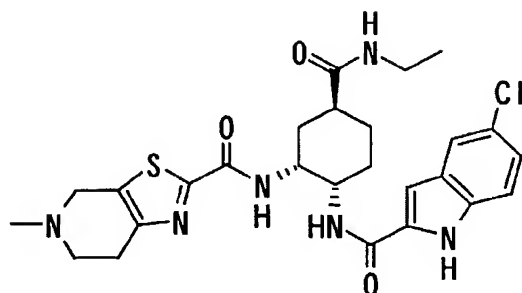
実施例57と同様の方法で、実施例56で得た化合物とモルホリンから標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40-2.05 (6H, m), 2.75-3.70 (18H, m), 4.02-4.17 (1H, m), 4.55-4.69 (1H, m), 7.05 (1H, br. s), 7.17 (1H, br,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, br. s), 8.35 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 10.79 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 585 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例62] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(エチルアミノ)カルボニル]シク

ロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



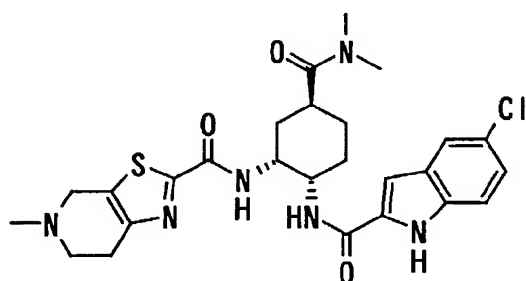
実施例 58 で得た化合物 (150 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、N - エチルアミン 塩酸塩 (119 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (79 mg)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (112 mg)、トリエチルアミン (326  $\mu$ l) を加え、室温で 4 日攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 47 : 3) で精製した。得られた固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (171  $\mu$ l) を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (74 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.99 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.57 - 2.02 (6H, m), 2.33 - 2.38 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.01 - 3.08 (2H, m), 3.17 - 3.20 (2H, s), 3.45 - 3.70 (2H, m), 4.10 - 4.17 (1H, m), 4.40 - 4.69 (3H, m), 7.04 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.78 - 7.81 (1H, m),

8.08–8.12 (1H, m), 8.40 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 1.23 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 543 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例63] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例58で得た化合物(900mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、ジメチルアミン 塩酸塩(304mg, )、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(262mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(369mg)、ジイソプロピルエチルアミン(1.83ml)を加え、室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=47:3)で精製した。得られた白色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(1.49ml)を加え、溶媒を減圧下留去した。残さにメタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(777mg)を得た。

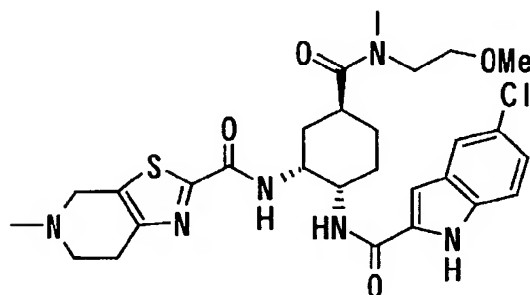
$[\alpha]_D^{25} = -53.9^\circ$  (18°C,  $c=0.505$ , メタノール)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H,

s), 2.91 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.10–3.75 (4H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.35–4.75 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.67 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.63 (1H, br), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 543 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例64] N-((1R, 2S, 5S)-2-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

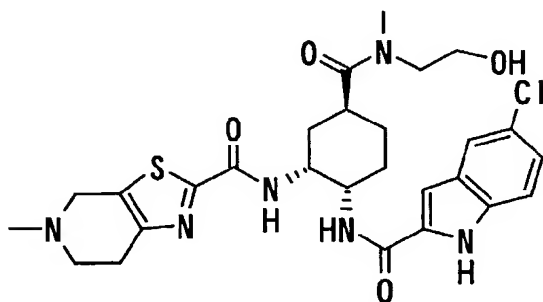


実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.50–1.99 (6H, m), 2.80, 3.01 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.03 (1H, br. s), 3.16 (2H, s), 3.23 (3H, s), 3.35–3.67 (6H, m), 4.09–4.16 (1H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.04–7.06 (1H, m), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, br. s), 8.29–8.41 (2H, m), 11.59 (1H, br. s), 11.80 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 587 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例65] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



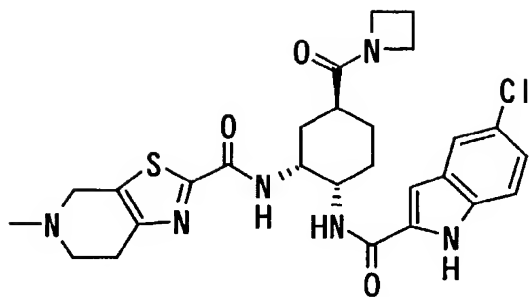
実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.50-1.55 (1H, m), 1.74-1.84 (3H, m), 1.94-1.97 (2H, m), 2.67, 3.02 (3H, each s), 2.91 (3H, s), 3.10-3.68 (9H, m), 4.11-4.13 (1H, m), 4.43-4.66 (4H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.68 (1H, s), 8.34-8.40 (2H, m), 11.47 (1H, br. s), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 573 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例66] N-((1R, 2S, 5S)-5-(1-アゼチジニルカルボニル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

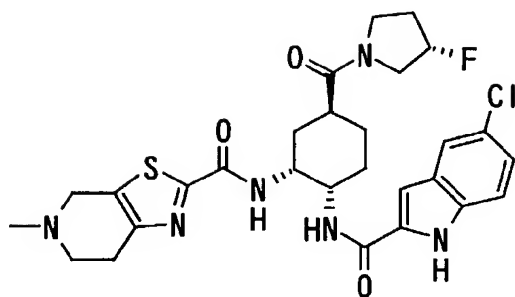




実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物とアゼチジン 塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.55 (1H, m), 1.65–1.82 (3H, m), 1.88–2.01 (2H, m), 2.16 (2H, quint.,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.17–3.67 (5H, m), 3.82 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.02–4.14 (3H, m), 4.43–4.67 (3H, m), 7.06 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, br. s), 8.31 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.41 (1H, br. s), 11.80 (1H, s). MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 67] N-((1R, 2S, 5S)-2-{{(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル}アミノ}-5-{{(3S)-3-フルオロピロリジニル}カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

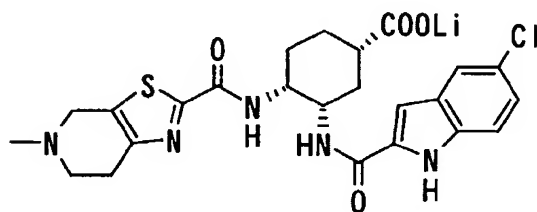


実施例 57 と同様の方法で、実施例 58 で得た化合物と (S) - 3 - フルオロピロリジン (Synlett., 1995 年, 55 頁) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.23–3.77 (22H, m), 4.11–4.16 (1H, m), 4.58–4.51 (1H, m), 5.23–5.42 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.34–8.37 (2H, m), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 68] (1R\*, 3R\*, 4S\*) - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 4 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキサンカルボン酸 リチウム塩

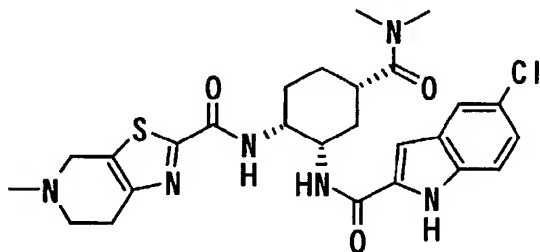


実施例 51 で得た化合物 (1.20 g) をテトラヒドロフラン (32 ml) に溶解し、氷冷下、水酸化リチウム (60.8 mg), 水 (4 ml) を順次加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (1.12 g) を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.55–1.70 (2H, m), 1.70–2.05 (4H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.25–2.40 (4H, m), 2.50–2.80 (4H, m), 3.45–3.65 (3H, m), 4.10–4.30 (2H, m), 7.00–7.20 (2H, m), 7.50–7.65 (2H, m).

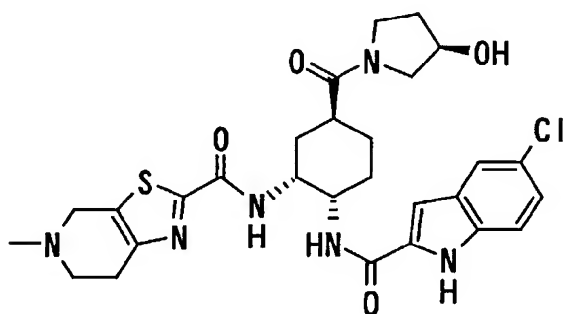
[実施例69] N-{(1R\*, 2S\*, 4S\*)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例57と同様の方法で、実施例68で得た化合物とジメチルアミン塩酸塩から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.60 (2H, m), 1.65–1.80 (2H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90–3.05 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.15–3.75 (4H, m), 4.25–4.75 (4H, m), 7.02 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 11.20 (1H, br), 11.79 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$  : 543 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 70] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジニル]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



1) 参考例 58 で得た化合物 (1.18 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、1 規定塩酸 (240  $\mu$ l) および水酸化パラジウム (221 mg) を加え、水素を導入し室温で 4.5 時間常圧接触還元を行なった。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮乾固し、粗製の (3R)-3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ピロリジン 塩酸塩 (984 mg) を得た。

得られた生成物 (249 mg)、実施例 58 で得た化合物 (295 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (126 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (87 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した。氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (450  $\mu$ l) を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残さに塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液操作後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 3:97) に付し、N-((1R, 2S, 5S)-5-[[ (3R)-3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ピロリジニル]カルボニル]-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5

ーメチルー4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (248mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.06 (9H, s), 1.50–1.60 (1H, m), 1.75–2.10 (5H, m), 2.20–2.50 (2H, m), 2.54 (3H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 2.60–3.00 (5H, m), 3.30–3.80 (6H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.40–4.70 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.30–7.50 (8H, m), 7.60–7.70 (5H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 823 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 上記の生成物 (240mg) をピリジン (10ml) に溶解し、氷冷下、フッ化水素・ピリジン (3.0ml) を滴下し、0℃で4.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に酢酸 エチル エステル (80ml) を加えて希釈し、希釈した反応液を氷に注いだ。この溶液に炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、分液操作を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19→1:9) に付した。得られた粗精製物を塩化メチレンおよびメタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (225 $\mu$ l) を加えて一度乾固し、残さにメタノール-ジエチルエーテルを加えて固化し、標題化合物 (114mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–2.10 (6H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.80 (8H, m), 4.10–5.10 (6H, m), 7.05 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.7\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (2H, m), 11.10–11.40 (1H, m), 11.7

8 (1H, s) .

MS (FAB) m/z : 585 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 7 1] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5, 5-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4, 4-ジメトキシシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 2 と同様の方法で、参考例 1 1 8 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.11-2.15 (1H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 2.41-2.43 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.70-2.75 (1H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.49 (1H, s), 3.58 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.71 (1H, d, J=15.6 Hz), 3.87-3.93 (1H, m), 4.26-4.29 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.62 (1H, s), 9.21 (1H, s) .

[実施例 7 2] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-オキソシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

ド

実施例 7 1 で得た化合物 (100 mg) をクロロホルム (2 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) および水 (0.5 ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さを分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=19：1) で精製した。得られた無色固体をメタノール (4 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.38 ml) を加え、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.83–1.90 (1H, m), 2.08–2.10 (1H, m), 2.28–2.32 (1H, m), 2.50–2.59 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.96 (1H, t,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 3.06–3.10 (2H, m), 3.33–3.36 (3H, m), 4.02–4.04 (2H, m), 4.55–4.57 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, s).

[実施例 7 3] N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(ヒドロキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 7 2 で得た化合物 (133 mg) をピリジン (8 ml) とメタノール (8 ml) の混合溶媒に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン (30 mg) を加え、室温

で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝97：3→17：3）で精製し、標題化合物（131mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43–1.86 (3H, m), 1.98–2.03 (1H, m), 2.26–2.30 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.47–2.51 (1H, m), 2.67–2.71 (1H, m), 2.78–2.86 (3H, m), 3.86–3.43 (2H, m), 4.16–4.24 (2H, m), 6.85 (1H, s), 7.13–7.16 (1H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.46, 7.50 (total 1H, s), 7.56–7.64 (2H, m), 9.59, 9.62 (total 1H, s).

[実施例74] N-((7R\*, 8S\*)-8-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-7-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-((7R\*, 8S\*)-7-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デク-8-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

実施例2と同様の方法で、参考例120で得た化合物と参考例10で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69–1.87 (6H, m), 2.14–2.17 (1H, m), 2.30–2.32 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.70–2.75 (1H, m), 2.81–2.89 (2H, m), 3.58 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.89–3.91 (1H, m), 3.99 (4H, s), 4.37–4.40



(1H, m), 6.86 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 9.15 (1H, s).

[実施例75] N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド または N-[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-(メトキシイミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

1) 参考例124で得た化合物(2.21g)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(6ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、真空ポンプで乾燥した後、N,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸(500mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(593mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(473mg)およびN-メチルモルホリン(2.8ml)を加え、室温で10時間攪拌した。さらに5-クロロインドール-2-カルボン酸(242mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(237mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(189mg)を加え、4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルエステルおよび酢酸エチルエステルとテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=97:3→4:1)で精製し、N-[(1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-(メトキシイミノ)シクロヘ

キシル] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミド (368mg) 及び N - [(1R\*, 2S\*) - 2 - アミノ - 4 - (メトキシイミノ) シクロヘキシル] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミド (300mg) を得た。

2) 上記の反応で得られた一方のN - [(1R\*, 2S\*) - 2 - アミノ - 5 - (メトキシイミノ) シクロヘキシル] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミド または N - [(1R\*, 2S\*) - 2 - アミノ - 4 - (メトキシイミノ) シクロヘキシル] - 5 - クロロインドール - 2 - カルボキサミドと参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、標題化合物 (メトキシイミノ基部分の syn および anti 異性体混合物) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.84 - 2.00 (3H, m), 2.26 - 2.56 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.80 - 2.83 (4H, m), 3.57 (1H, q, J = 15.4 Hz), 3.70 (1H, q, J = 15.4 Hz), 3.84, 3.85 (total 3H, s), 4.08 - 4.14 (1H, m), 4.26 - 4.30 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 - 7.48 (2H, m), 7.56 (1H, m), 9.42, 9.55 (total 1H, s).

[実施例76] N - ((1R\*, 2S\*) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} - 5 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド (立体異性体A) または N - ((1R\*, 2S\*) - 2 - { [(5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ} - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド (立体異性体A)

1) 実施例75の1)と同様の方法で、参考例125で得た(1R\*, 2S\*)体 (立体異性体A) のtert - ブトキシカルボニル基を除去した後、5 - クロロ

インドール-2-カルボン酸と反応させることにより、N-((1R\*, 2S\*)-2-アミノ-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド(立体異性体A) 及び N-((1R\*, 2S\*)-2-アミノ-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)-5-クロロインドール-2-カルボキサミド(立体異性体A)を得た。

2) 上記生成物と参考例10で得た化合物から、実施例2と同様の方法で、N-((1R\*, 2S\*)-5-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(立体異性体A) または N-((1R\*, 2S\*)-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド(立体異性体A)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (9H, s), 1.55-1.61 (1H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.51 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.68-2.76 (1H, m), 3.56 (1H, s), 3.57 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.72 (1H, d, J=15.3 Hz), 3.71-3.81 (1H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 6.78 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.37-7.44 (7H, m), 7.59 (1H, s), 7.65-7.68 (6H, m), 9.30 (1H, s).

3) 上記の反応で得られた化合物から、実施例28の3)と同様の方法で標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.25-1.30 (2H, m), 1.45

-1. 64 (2H, m), 1. 86 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 1. 98-2. 03 (1H, m), 2. 33 (3H, s), 2. 66-2. 73 (2H, m), 2. 75-2. 79 (2H, m), 3. 54 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 3. 62 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 3. 96-4. 02 (2H, m), 4. 78 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 7. 00 (1H, s), 7. 14 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz), 7. 38 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7. 66 (1H, s), 8. 20 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8. 54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 11. 69 (1H, s).

[実施例77] N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-ヒドロキシ-5-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (異性体A1) または N-((1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (異性体A2)

実施例2と同様の方法で、参考例128で得た化合物に参考例10で得た化合物を反応させて、標題化合物を得た。

異性体A1:

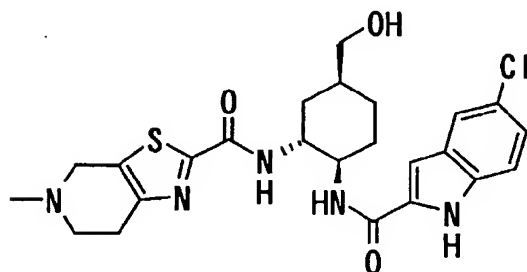
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 24 (3H, s), 1. 33-1. 82 (4H, m), 2. 34 (3H, s), 2. 67-3. 64 (8H, m), 4. 02-4. 10 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 7. 02 (1H, s), 7. 13 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 38 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 66 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8. 21-8. 26 (1H, m), 8. 59 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11. 73 (1H, br. s)  
 MS (FAB)  $m/z$ : 502 ( $M+H$ ) $^+$ .

異性体A2:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.25 (3H, s), 1.33–1.79 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.65–3.63 (8H, m), 3.88–3.94 (1H, m), 4.20–4.25 (1H, m), 4.59 (1H, br), 7.01 (1H, s), 7.13 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 8.29 (1H, br), 8.43 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 11.67 (1H, br)

MS (FAB)  $m/z$ : 502 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例78] N-[(1R\*, 2R\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

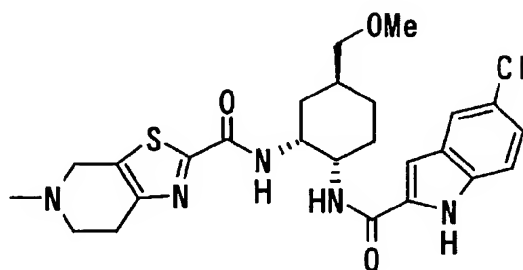


実施例49と同様にして、参考例129で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.90 (5H, m), 2.07–2.26 (3H, m), 2.46 (3H, s), 2.67–2.95 (4H, m), 3.55–3.80 (4H, m), 3.80–3.95 (1H, m), 4.13–4.25 (1H, m), 6.84 (1H, br. s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.23–7.35 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, br. s), 9.29 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 502 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

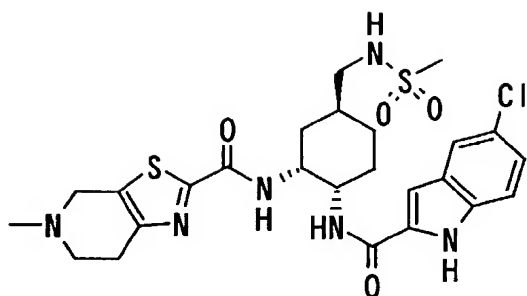
[実施例 79] N-[(1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-(メトキシメチル)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 49 と同様にして、参考例 135 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.38 (1H, m), 1.50–1.67 (2H, m), 1.88–2.03 (2H, m), 2.03–2.14 (1H, m), 2.21–2.32 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.75–2.95 (2H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.73 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 3.76 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 4.04–4.13 (1H, m), 4.53–4.62 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.49 (1H, br. s).

[実施例 80] N-((1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



1) 参考例 137 で得た化合物 (437 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、室温にて 4 規定塩酸ジオキサン溶液 (5 ml) を加え、13 時間攪拌した。溶媒を留去し、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶かし、トリエチルアミン (0.7 ml)、参考例 10 で得た化合物 (300 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (162 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (230 mg) を加え、13 時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=97:3) で精製し、N-((1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アジドメチル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (330 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.15–2.08 (7H, m), 2.33 (3H, s), 2.34–2.95 (6H, m), 3.64 (2H, s), 4.05–4.17 (1H, m), 4.36–4.47 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.8 (1H, s).

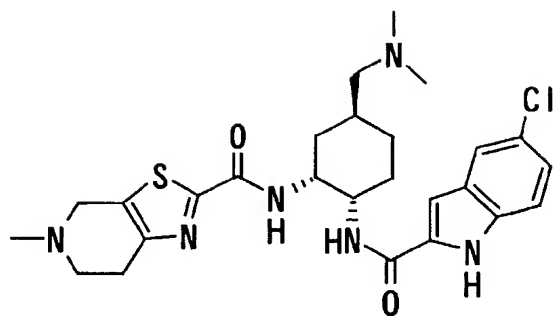
2) 上記の反応で得た化合物 (300 mg) をエタノール (8 ml) に溶解し、触媒量の 10% パラジウム炭素を加え、水素気流下室温にて 168 時間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去し粗製の N-((1R\*, 2S\*, 5S\*)-5-(アミノメチル)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (150 mg) をクロロホルム (6 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.2 ml)、塩化メタンスルホン (0.035 ml) を加え、13 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=24:1) で精製し、標題化合物 (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18–1.34 (2H, m), 1.50–1.75 (4H, m), 1.90–2.30 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.78–2.90 (2H, m), 2.90–3.05 (6H, m), 3.20–3.30 (1H, m), 3.68–3.81 (2H, m), 3.98–4.08 (1H, m), 4.54–4.62 (1H, m), 6.10–6.19 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 579 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 81] N-((1R\*, 2S\*, 5S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩



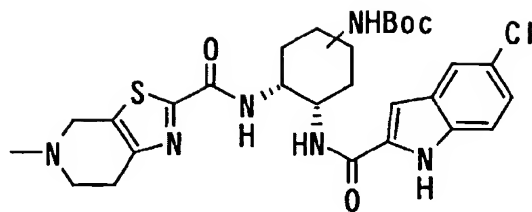


実施例 24 と同様の方法で、実施例 80 の 2) で得たアミンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.15–2.22 (7H, m), 2.40–2.65 (2H, m), 2.68–2.85 (6H, m), 2.92–3.08 (5H, m), 3.10–3.18 (2H, m), 4.08–4.20 (1H, m), 4.35–4.51 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.14–7.20 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 8.25–8.42 (2H, m), 9.11 (1H, br. s), 9.89 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 529 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 82] (3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B) および (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (異性体 B)



参考例 140 で得た化合物（立体異性体 B）（1.79 g）をテトラヒドロフラン（36 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（0.40 g）を加えて、水素気流下室温にて20時間攪拌した。触媒をろ去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残さを N,N-ジメチルホルムアミド（36 ml）に溶解し、5-クロロインドール-2-カルボン酸 p-ニトロフェノール エステル（2.02 g）を加えて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸 エチル エステルと水を加えて不溶物を濾取し、酢酸 エチル エステルで洗浄して粗製の（3R\*, 4S\*）-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル（または（3R\*, 4S\*）-4-アミノ-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル）（異性体 B1）（1.49 g）を得た。ろ液の有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=30:1→10:1）で精製し、（3R\*, 4S\*）-4-アミノ-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル（または（3R\*, 4S\*）-3-アミノ-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル）（異性体 B2）（0.37 g）を得た。

実施例 2 と同様の方法で、上記の異性体 B1 と参考例 10 で得た化合物から標題化合物の一方を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25–1.50 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.50–1.65 (1H, m), 1.75–2.20 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.70–3.00 (4H, m), 3.60–3.80 (3H, m), 4.13 (1H, br. s), 4.43 (1H, br. s), 6.92 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 11.78 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

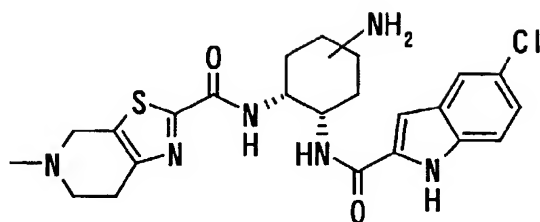
また、同様の方法で、上記の異性体B2から他方の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.15–1.30 (1H, m), 1.35 (9H, s), 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.75 (1H, m), 1.85–1.95 (1H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.65–2.85 (4H, m), 3.55–3.70 (3H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.40 (1H, br. s), 6.80 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.15–7.25 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例83] N-( (1R\*, 2S\*) -5-アミノ-2- { [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド (またはN-( (1R\*, 2S\*) -4-アミノ-2- { [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド)

塩酸塩（立体異性体B）



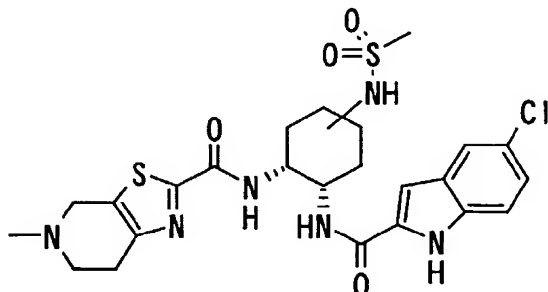
実施例82において異性体B1から合成した化合物（立体異性体B）（1.1 g）を塩化メチレン（20 ml）に懸濁し、塩酸エタノール溶液（20 ml）を加えて室温にて2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをゲルろ過（Sephadex LH-20, メタノール）で精製し、標題化合物（1.05 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.55–1.65 (1H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 1.95–2.20 (2H, m), 2.20–2.40 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10–3.20 (1H, m), 3.20–3.50 (3H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.10–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.55–4.65 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, s), 8.05–8.30 (3H, br), 8.40–8.50 (2H, m), 11.70–11.90 (2H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 487 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例84] N-{(1R<sup>\*</sup>, 2S<sup>\*</sup>)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(メチルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミドまたはN-{(1R<sup>\*</sup>, 2S<sup>\*</sup>)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-[(メチルスルホニル)

アミノ} シクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド (立体異性体 B)



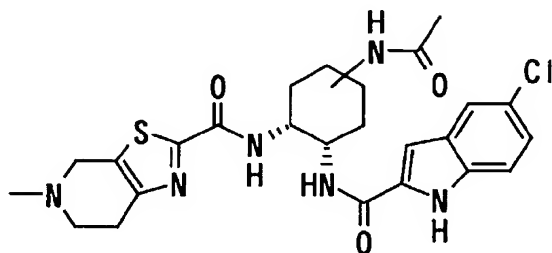
実施例 83 で得た化合物 (0.20 g) を塩化メチレン (7 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.16 ml) および塩化メタンスルホニル (28  $\mu$ l) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈した後、水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 30 : 1  $\rightarrow$  15 : 1) で精製し、標題化合物 (67.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40 - 1.55 (1H, m), 1.65 - 1.85 (2H, m), 1.90 - 2.05 (2H, m), 2.15 - 2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.75 - 2.95 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.55 - 3.80 (3H, m), 4.10 - 4.20 (1H, m), 4.45 - 4.55 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 - 7.20 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 565 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 85] N - ( (1R\*, 2S\*) - 5 - (アセチルアミノ) - 2 - { [ (5 - クロロインドール - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2

ーカルボキサミド または N-((1R\*, 2S\*)-4-(アセチルアミノ)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (立体異性体B)

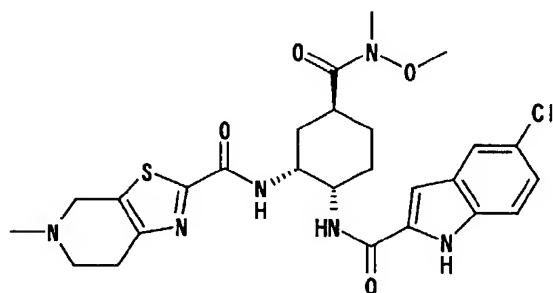


実施例 83 で得た化合物 (立体異性体B) (0.20 g) を塩化メチレン (7 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.16 ml) および無水酢酸 (34  $\mu$ l) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンおよび水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を濾取した。濾液の有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=15:1 $\rightarrow$ 10:1) で精製し、標題化合物 (0.12 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.55–1.70 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.80–2.05 (3H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.80–3.00 (4H, m), 3.75–4.00 (3H, m), 4.15–4.30 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 528 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 86] N-((1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



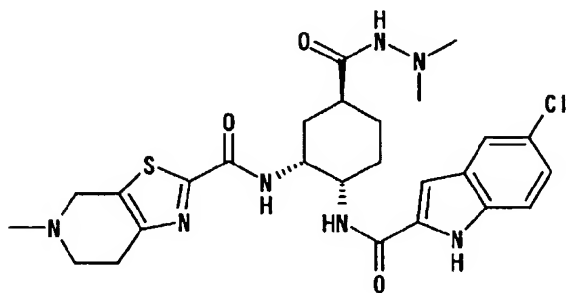
実施例 58 で得た化合物 (250 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン 塩酸塩 (142 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (111 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (89 mg)、N-メチルモルホリン (213 ml) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸 エチル エステルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 47:3 → 23:2) にて精製し、無色アモルファス状固体 (179 mg) を得た。これをメタノール-テトラヒドロフランに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (960 ml) を加え、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.57-1.91 (4H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.93-3.03 (2H, m), 3.08 (3H, s), 3.10-3.28 (2H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 4.50-4.52 (1H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.06 (1H, s), 7.17 (

1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.41 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 559 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例87] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(2,2-ジメチルヒドラジノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例57と同様の方法で、実施例58で得た化合物とN,N-ジメチルヒドラジンから標題化合物を得た。

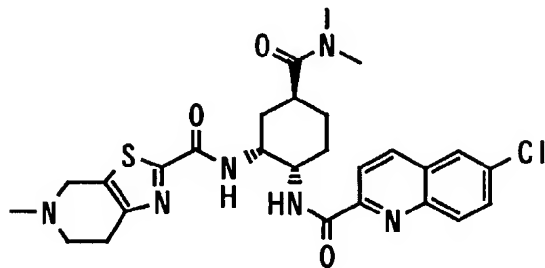
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.49-1.54 (1H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 1.89-1.93 (2H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.33-3.60 (14H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 4.40-4.47 (2H, m), 4.70-4.72 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.17-8.22 (1H, m), 8.41-8.43 (1H, m), 11.80 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例88] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルア



ミノ) カルボニル] - 2 - { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) - 2-キノリンカルボキサミド 塩酸塩

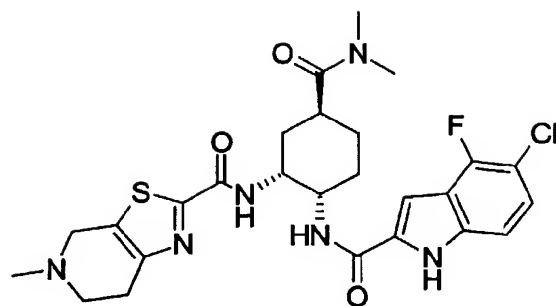


実施例 49 と同様の方法で参考例 145 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.60 (1H, m), 1.75-1.90 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10-3.30 (5H, m), 3.56 (1H, br), 4.10-4.20 (1H, m), 4.40-4.70 (2H, m), 7.88 (2H, s), 8.15 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, s), 8.52 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 89] N-{ (1R, 2S, 5S) - 2 - { [(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

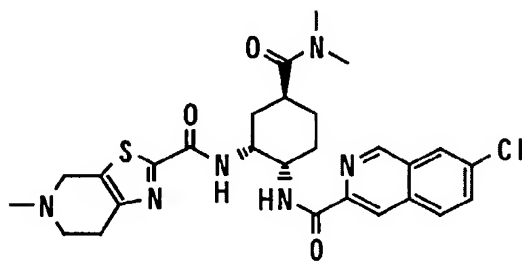


参考例 9 1 と同様の方法で参考例 1 4 4 で得た化合物と参考例 2 7 4 で得た化合物を縮合させて得られた化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、続いて参考例 1 0 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 2 4 – 1. 9 8 (6 H, m) , 2. 3 3 – 3. 3 3 (6 H, m) , 2. 8 1 (3 H, s) , 2. 9 0 (3 H, s) , 2. 9 9 (3 H, s) , 4. 1 2 (1 H, b r. s) , 4. 3 0 – 4. 7 0 (1 H, m) , 4. 6 0 (1 H, b r. s) , 7. 2 1 (1 H, s) , 7. 2 7 (2 H, b r. s) , 8. 3 7 (1 H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) , 8. 4 3 (1 H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ) . 1 2. 1 1 (1 H, s) .

MS (FAB)  $m/z$  : 5 6 1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

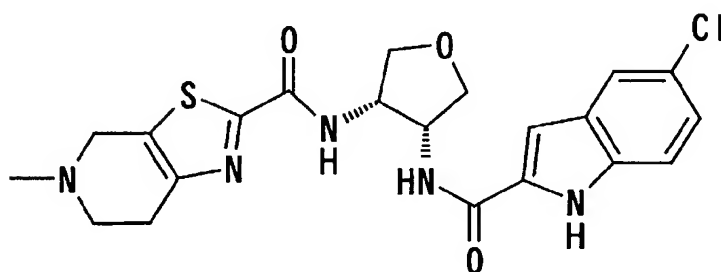
[実施例 9 0] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 49 と同様の方法で参考例 146 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.65 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.40 (3H, m), 3.70–3.80 (1H, m), 4.20–4.30 (1H, m), 4.40–4.60 (2H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.83–7.93 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.85–9.00 (2H, m), 9.30–9.40 (1H, m). MS (FAB)  $m/z$ : 555 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 91] N-((3R\*, 4S\*)-4-{{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



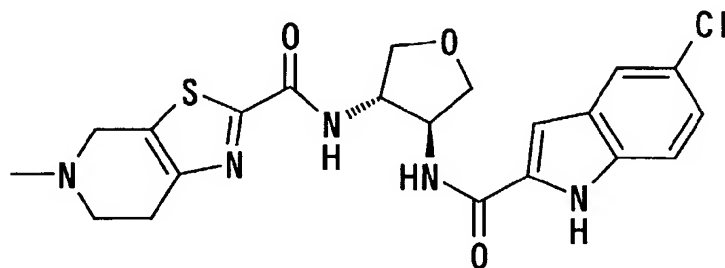
参考例 172 で得た化合物 (0.12 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、参考例 10 で得た化合物 (0.1 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (78 mg)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (0.2 g) を順次加え、室温で 1 日間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルム：メタノール (9:1) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄後、有

機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝95：5）にて精製し、標題化合物の遊離塩基を得、塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物（0.1 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 2.70–2.90 (4H, m), 3.67 (1H, s), 3.70 (1H, s), 3.86 (1H, dd,  $J=9.2, 6.3\text{ Hz}$ ), 3.97 (1H, dd,  $J=9.7, 4.1\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, dd,  $J=9.7, 5.8\text{ Hz}$ ), 4.24 (1H, dd,  $J=9.2, 7.0\text{ Hz}$ ), 4.75–4.89 (1H, m), 4.92–5.03 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.35–7.43 (1H, m), 7.58 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 460 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例92] N-((3S, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



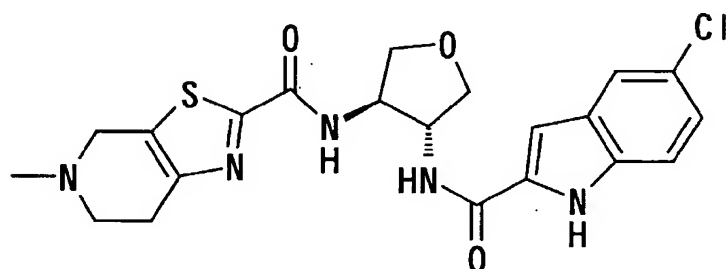
参考例183で得た化合物から、参考例172および実施例91の方法に準じて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.51 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J$

= 5.3 Hz), 2.93 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.72 (2H, s), 3.78-3.89 (2H, m), 4.31 (1H, dd, J = 9.2, 7.3 Hz), 4.41-4.56 (2H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 6.88 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35-7.46 (1H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.38 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 460 ( $M+H^+$ ).

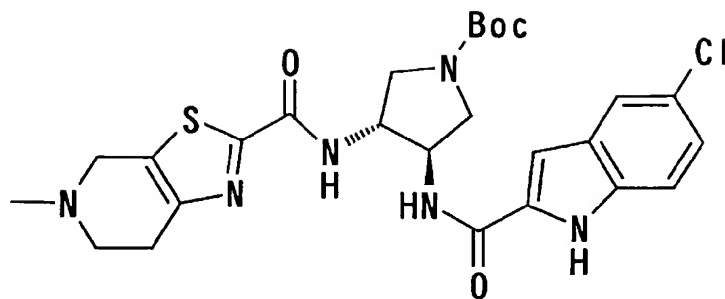
[実施例 93] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}テトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 187 で得た化合物から、参考例 172 および実施例 91 の方法に準じて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  および MS (FAB): 鏡像体である実施例 92 と一致。

[実施例 94] (3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



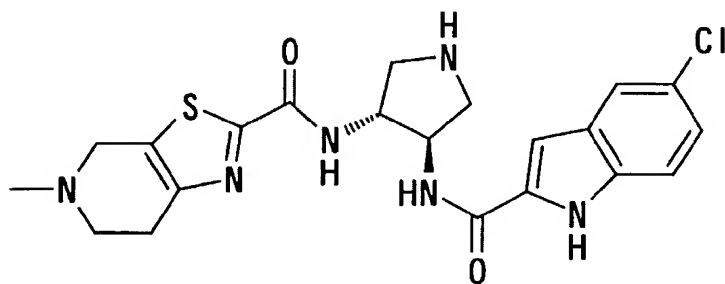
参考例 193 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 の方法に準じて、標題化合物を得た。

融点：190–192℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (9H, s), 2.46 (3H, s), 2.74–2.81 (4H, m), 3.24–3.37 (2H, m), 3.54–3.70 (2H, m), 3.96–4.00 (1H, m), 4.15–4.23 (1H, m), 4.50–4.65 (1H, m), 4.77–4.82 (1H, m), 6.79, 6.87 (total 1H, each s), 7.12–7.95 (5H, m), 9.91, 9.97 (total 1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 95] N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



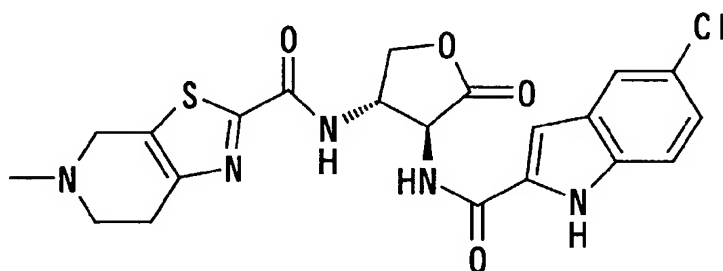
実施例 9 4 で得た化合物 (170 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し室温にてトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え 1 時間攪拌した。濃縮後、クロロホルムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：水=7：3：1, 下層) にて精製し、目的物に塩酸メタノールを加え塩酸塩とし標題化合物 (90 mg) を得た (NMR は遊離塩基にて測定)。

融点：248–250℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (3H, s), 2.70–2.80 (4H, m), 2.97–3.05 (2H, m), 3.46–3.68 (4H, m), 4.49–4.52 (1H, m), 4.60–4.65 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.05–7.08 (1H, m), 7.20 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, s), 7.89 (2H, br), 10.51 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$ : 459 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 9 6] N-((3S, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



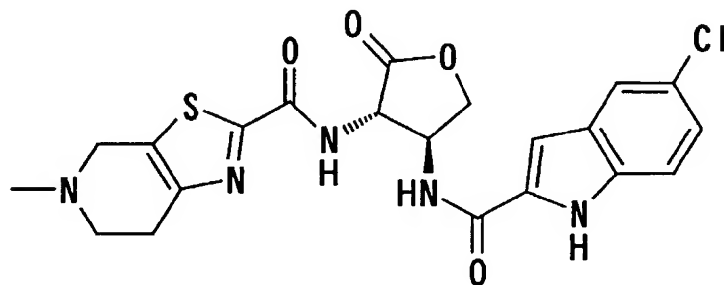
参考例 6 9 と同様にして、参考例 1 9 6 で得た化合物の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例 9 1 と同様にして、参考例 1 0 で得た化合物と

反応させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.90 (3H, s), 3.02–3.17 (2H, m), 3.23–3.34 (4H, m), 4.20 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.92–5.01 (1H, m), 5.14–5.26 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.35 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 11.22–11.33 (1H, m), 11.89 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 474 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 97] N-((3S, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 69 と同様にして、参考例 197 で得た化合物の *tert*-ブトキシカルボニル基を除去した後、実施例 91 と同様にして、5-クロロインドール-2-カルボン酸と反応させて標題化合物を得た。

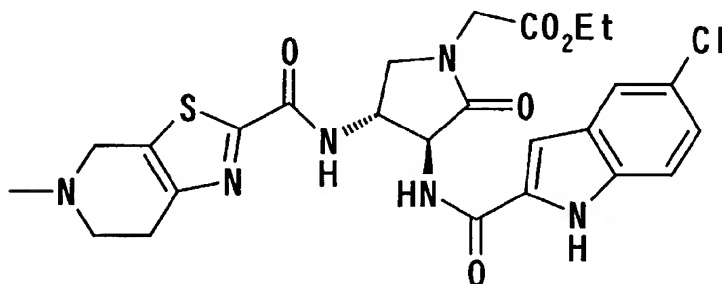
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 2.91–3.00 (2H, m), 3.73 (2H, s), 4.23 (1H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 4.40–4.53 (1H, m), 4.



9.6 (1H, dd,  $J=10.8, 5.2$  Hz), 5.16 (1H, dd,  $J=9.2, 7.3$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.25 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=5.4$  Hz), 8.51–8.63 (1H, m), 9.22 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 474 ( $M+H^+$ ).

[実施例98] (3S, 4R)–2–(3–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–4–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}–2–オキソピロリジン–1–イル)酢酸 エチル エステル 塩酸塩



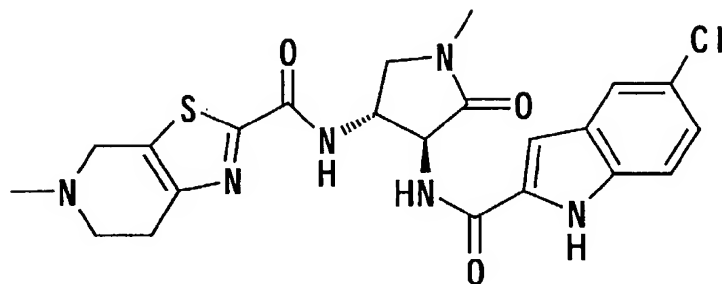
参考例199で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た (NMRは、遊離塩基にて測定)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.35 (3H, s), 2.71–2.84 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.40 (1H, d,  $J=10.3$  Hz), 3.61 (2H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.84 (1H, dd,  $J=10.3, 5.6$  Hz), 4.01–4.23 (4H, m), 4.80–4.94 (1H, m), 5.04 (1H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.9

0 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 11.86 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 559 ( $M+H^+$ ).

[実施例99] N-((3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

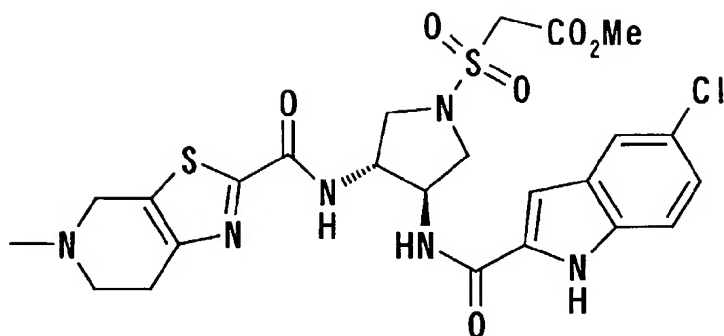


参考例201で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.49 (3H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 2.86-2.91 (5H, m), 3.69 (2H, d,  $J=1.2$  Hz), 4.39-4.54 (3H, m), 4.93-4.98 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.05-7.34 (3H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.00 (1H, s)

MS (FAB)  $m/z$ : 487 ( $M+H^+$ ).

[実施例100] 2-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]酢酸 メチル エステル

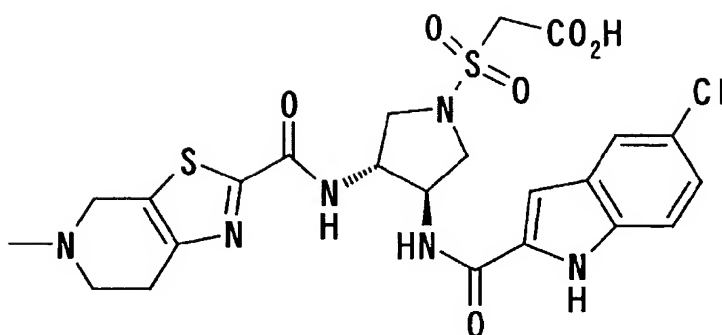


実施例 95 で得た化合物 (230 mg) およびトリエチルアミン (0.10 ml) を塩化メチレン (6.9 ml) に溶解し氷冷した。次いで、メトキシカルボニルメタンスルホニルクロライド (Synthesis, 321 頁, 1975 年) (105 mg) を加え室温に戻し一晩攪拌した。クロロホルムで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 20 : 1) にて精製後、メタノール - 水より粉末化することにより標題化合物 (150 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s), 2.76–2.86 (4H, m), 3.49–3.73 (4H, m), 3.87 (3H, s), 3.94–3.98 (1H, m), 4.08–4.11 (1H, m), 4.13 (2H, s), 4.69–4.72 (1H, m), 4.88–4.91 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.27–7.28 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.81–7.86 (2H, m), 9.92 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 595 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

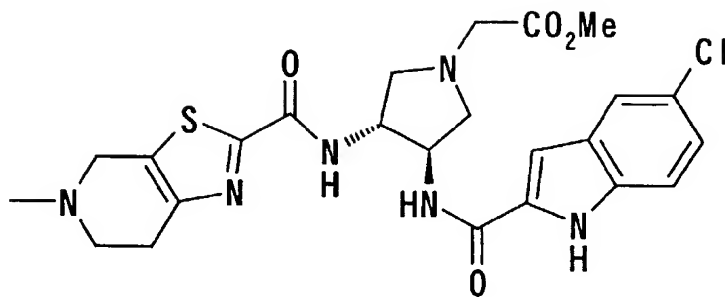
[実施例 101] 2-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)スルホニル]酢酸



実施例 100 で得た化合物 (100 mg) をテトラヒドロフラン (4 ml) - 水 (1 ml) に溶解し、氷冷した。次いで、水酸化リチウム 1 水和物 (7.8 mg) を加え室温に戻し 4 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液にて中和後、濃縮し析出物をろ取、水、50%エタノールにて洗浄、50℃にて一晩減圧乾燥することにより標題化合物 (87 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 2.92 (4H, s), 3.34-3.43 (4H, m), 3.76-3.85 (2H, m), 4.27 (each 1H, AB type d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.65-4.71 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, s).

[実施例 102] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸メチルエステル

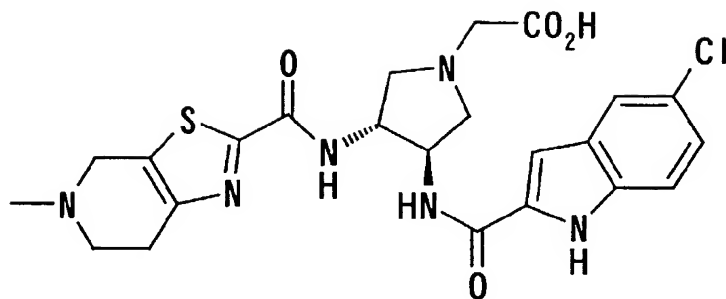


実施例 95 で得た化合物 (230 mg) および炭酸カリウム (90 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4.6 ml) に溶解し氷冷した。次いで、プロモ酢酸 メチル エステル (0.062 ml) を加え 45 分間攪拌した。反応液を酢酸 エチル エステルで希釈後、水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) にて精製後、メタノール-水より粉末化し、標題化合物 (190 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.35 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.73–2.95 (4H, m), 3.34–3.42 (2H, m), 3.46 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.57–4.71 (2H, m), 6.91 (1H, s), 7.10–7.13 (1H, m), 7.31 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.22 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

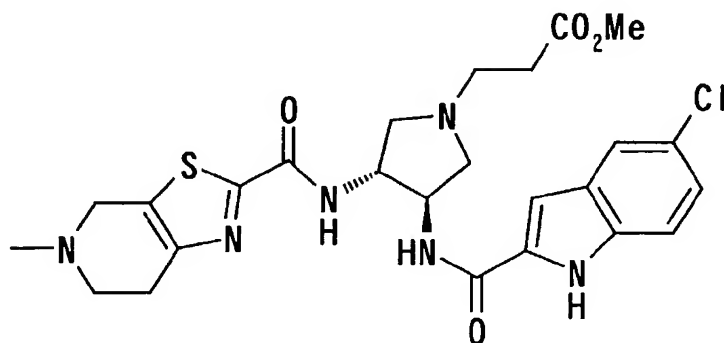
[実施例 103] 2-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)酢酸



実施例 102 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.42 (3H, s), 2.69–2.87 (6H, m), 3.13 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 3.22 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 3.33 (each 1H, AB type d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 4.53–4.60 (1H, m), 4.65–4.72 (1H, m), 7.16–7.20 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.85 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

[実施例 104] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸 メチル エステル

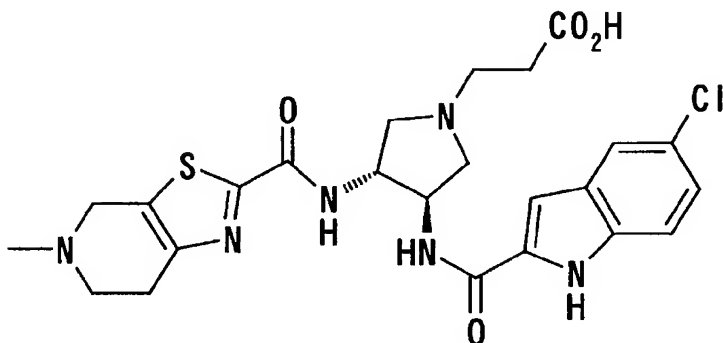


実施例 95 で得た化合物と 3-ブロモプロピオン酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96–2.20 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.61–2.96 (8H, m), 3.17–3.21 (2H, m), 3.62–3.72 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.46–4.49 (1H, m), 4.56–4.61 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.05–7.14 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.65–7.71 (2H, m), 10.02 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例105] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸

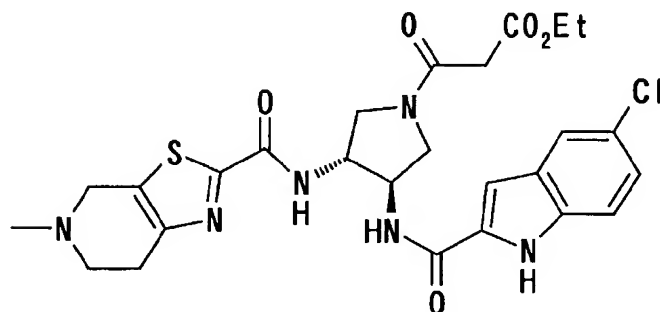


実施例104で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 2.39–2.84 (10H, m), 2.93 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, s), 4.51–4.56 (1H, m), 4.63–4.68 (1H, m), 7.16–7.19 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.97 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, s).

[実施例106] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2

－イル) カルボニル] アミノ} －4－ { [ (5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン－1－イル) －3－オキソプロピオン酸 エチル エステル

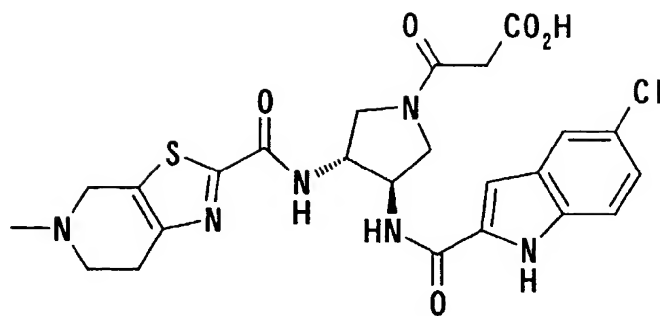


実施例 95 で得た化合物とエチルマロニルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.37 (3H, s), 2.73–2.75 (2H, m), 2.82–2.84 (2H, m), 3.35–3.38 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.68–3.83 (2H, m), 3.91–4.00 (2H, m), 4.10 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.61–4.84 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.73 (1H, t,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

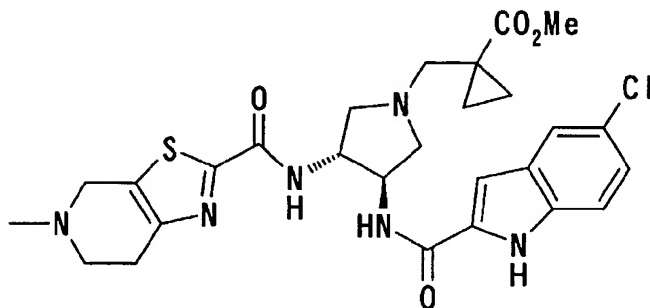
[実施例 107] 3－( (3R, 4R) －3－ { [ (5－クロロインドール－2－イル) カルボニル] アミノ} －4－ { [ (5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ [5, 4－c] ピリジン－2－イル) カルボニル] アミノ} ピロリジン－1－イル) －3－オキソプロピオン酸





実施例 106 で得た化合物から、実施例 101 と同様にして標題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.39 (3H, s), 2.77 (2H, s), 2.85 (2H, s), 3.29–3.55 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.82–4.01 (2H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 4.77–4.86 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.75 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.81 (1H, s).

[実施例 108] 1-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパンカルボン酸 メチル エステル

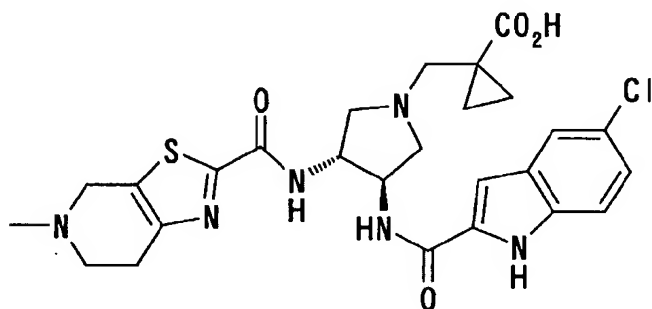


実施例 95 で得た化合物と 1-(ブロモメチル)シクロプロパンカルボン酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.78–0.79 (2H, m), 1.24–1.26 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.62–2.88 (6H, m), 3.20–3.28 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.61–3.75 (4H, m), 4.45–4.62 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.12–7.15 (1H, m), 7.24–7.28 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.00 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 571 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

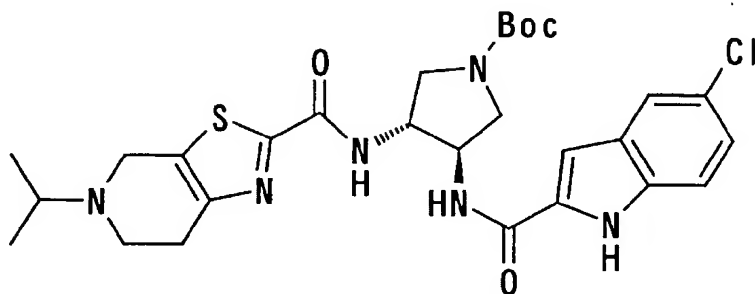
[実施例109] 1-[(3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパンカルボン酸



実施例108で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.73–0.78 (2H, m), 1.04–1.07 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.65–2.84 (6H, m), 3.11–3.20 (4H, m), 3.64 (2H, s), 4.59–4.74 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.12 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 11.77 (1H, s).

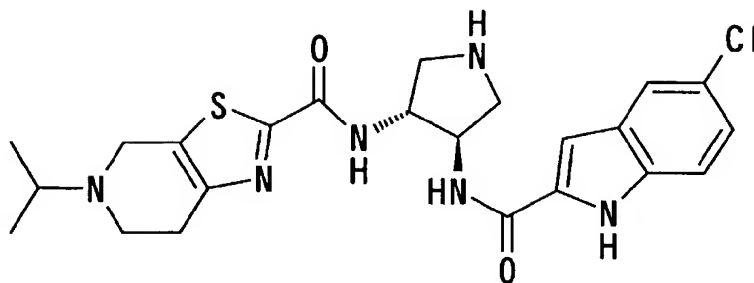
[実施例 110] (3R, 4R) - 3 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 4 - { [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



参考例 193 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.12 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.47 (9H, s), 2.83-2.88 (4H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.75-3.81 (2H, m), 3.98 (1H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 4.15-4.35 (2H, m), 4.50-4.65 (1H, m), 6.85, 6.91 (total 1H, each s), 7.15-7.90 (5H, m), 9.41, 9.50 (total 1H, each s).

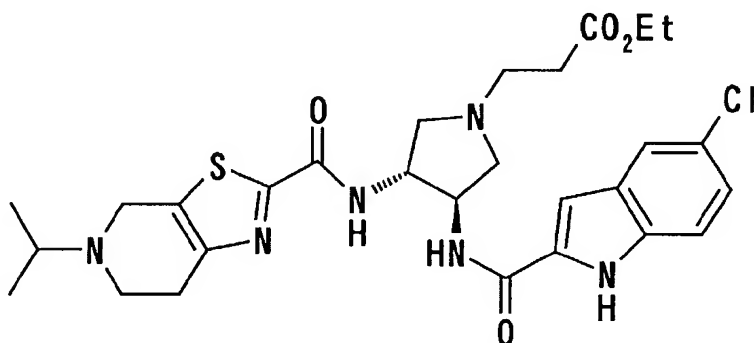
[実施例 111] N-( (3R, 4R) - 4 - { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } ピロリジン-3-イル) - 5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 110 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.85 (4H, br. s), 2.96–3.05 (3H, m), 4.51–4.52 (1H, m), 4.76–4.80 (2H, m), 5.36–5.39 (2H, m), 5.53–5.58 (1H, m), 7.17–7.19 (1H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.64 (2H, br), 9.82 (1H, br).

[実施例 112] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸 エチル エステル



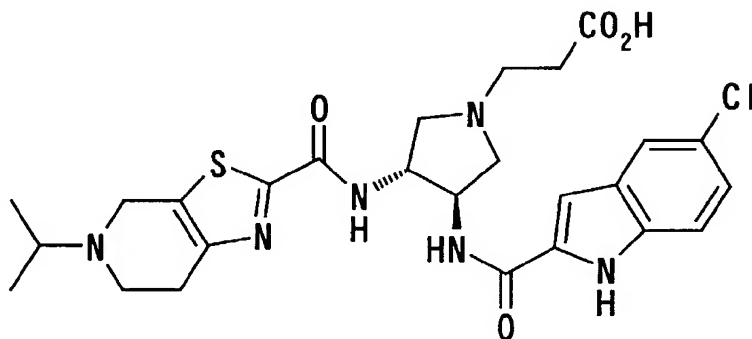
実施例 111 で得た化合物と 3-ブロモプロピオン酸 エチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (6H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.2

6 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.51 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.63 (1H, dd,  $J=9.5, 6.5$  Hz), 2.73–2.91 (6H, m), 2.95–3.02 (1H, m), 3.22 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.81 (each 1H, AB type d,  $J=14.5$  Hz), 4.16 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 4.40–4.45 (1H, m), 4.52–4.59 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.17–7.19 (1H, m), 7.30–7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 9.56 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 587 ( $M+H^+$ ).

[実施例113] 3-((3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-イル)プロピオン酸

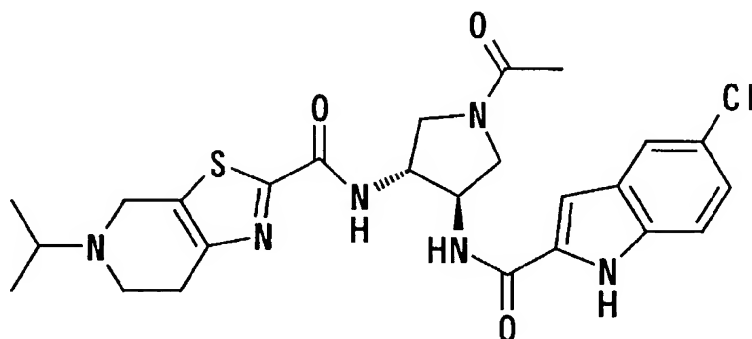


実施例112で得た化合物から、実施例101と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.04 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 2.40 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 2.50 (4H, s), 2.60–2.74 (4H, m), 2.90–2.94 (2H, m), 3.02–3.06 (1H, m), 3.20–3.35 (2H, m), 4.50–4.53 (1H, m), 4.61–4.65 (1H, m), 7.15–7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J=$

7. 5 Hz), 8. 90 (1H, d, J=8. 0 Hz), 11. 73 (1H, s).

[実施例114] N-((3R, 4R)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例111で得た化合物と無水酢酸から、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

融点：254 - 258℃ (分解)

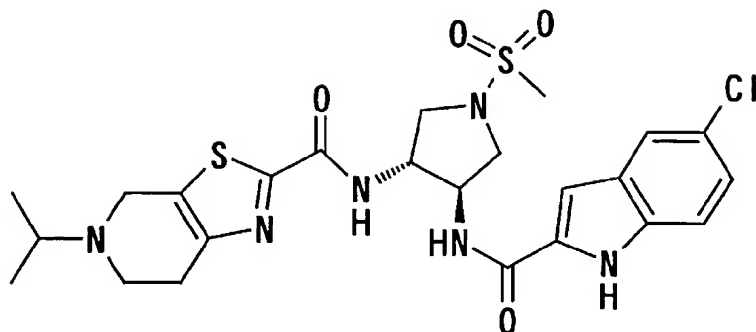
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 34-1. 37 (6H, m), 1. 96 (3H, s), 3. 30-3. 55 (5H, m), 3. 66-3. 82 (3H, m), 3. 95 (1H, q, J=8. 3 Hz), 4. 45-4. 82 (4H, m), 7. 15 (1H, s), 7. 18 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 41 (1H, d, J=9. 0 Hz), 7. 71 (1H, s), 8. 75-8. 81 (1H, m), 9. 21 (1H, d, J=8. 0 Hz), 11. 32 (1H, br), 11. 83 (1H, d, J=7. 3 Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 529 ( $M+H^+$ ).

[実施例115]

N-[(3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-5-イソプ

ロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



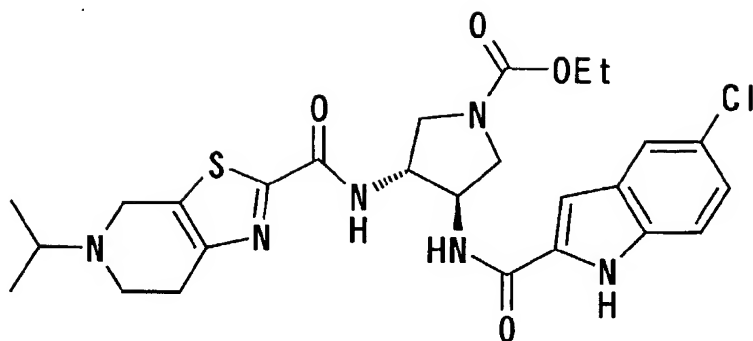
実施例 111 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：230-235℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32-1.36 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.43-3.46 (5H, m), 3.68-3.75 (4H, m), 4.48 (1H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 4.83 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.82 (1H, br), 9.20 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br), 11.86 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 565 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 116] (3R, 4R)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピロリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



実施例 111 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

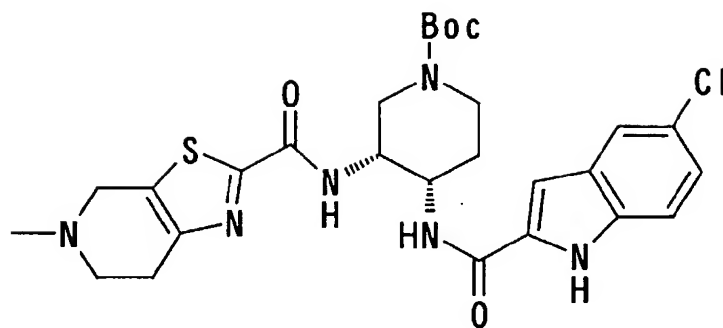
融点：225－228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.31－1.37 (6H, m), 3.33－3.45 (5H, m), 3.66－3.75 (4H, m), 4.05 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.45－4.77 (4H, m), 7.15 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br), 11.83 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ )。

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 117〕 (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ }－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル





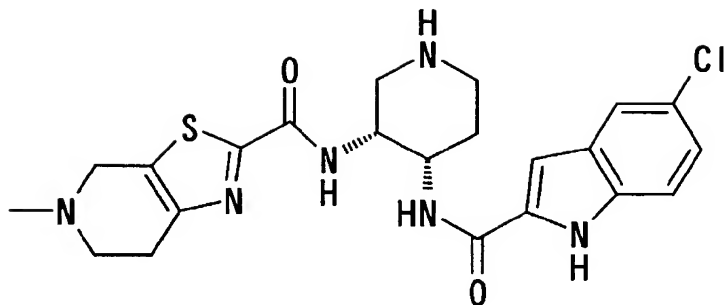
参考例 207 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：152–154℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.62–1.80 (1H, m), 2.23–2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.05 (5H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.68–3.82 (2H, m), 4.15–4.45 (4H, m), 6.89 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.39 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[実施例 118] N-((3R', 4S')-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



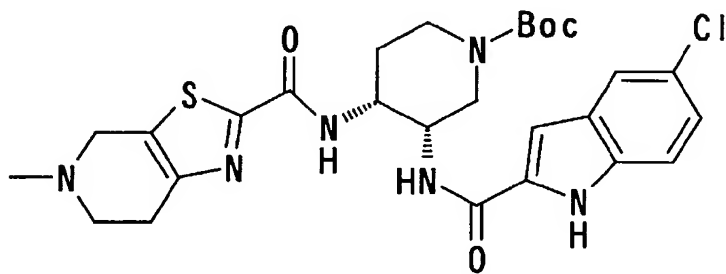
実施例 117 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

融点：240–258℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.93 (3H, s), 3.05–3.60 (7H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 4.10–4.52 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 7.10–7.21 (2H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.50 (1H, br. d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.90–9.05 (2H, m), 9.27 (1H, br. s), 11.9 (1H, br. d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ) .

$\text{MS (ESI)} m/z$  : 473 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 119] (3R $^*$ , 4S $^*$ ) – 3 – { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } – 4 – { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



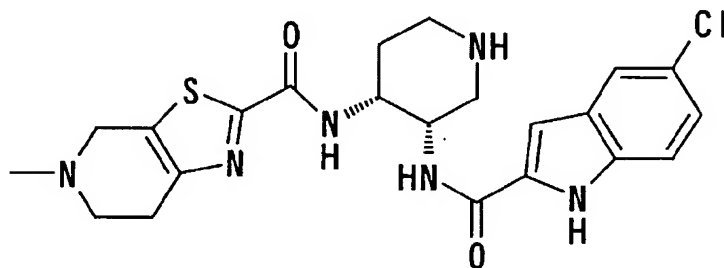
参考例 208 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

融点：187-189℃（分解）

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.48 (9H, s), 1.72-1.90 (1H, m), 2.00 (1H, br. s), 2.00-2.10 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.60-2.70 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 3.23 (1H, t,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 3.35-3.50 (1H, m), 3.50-3.72 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 4.30-4.40 (1H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.30 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 10.17 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 573 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 120] N-((3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 119 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

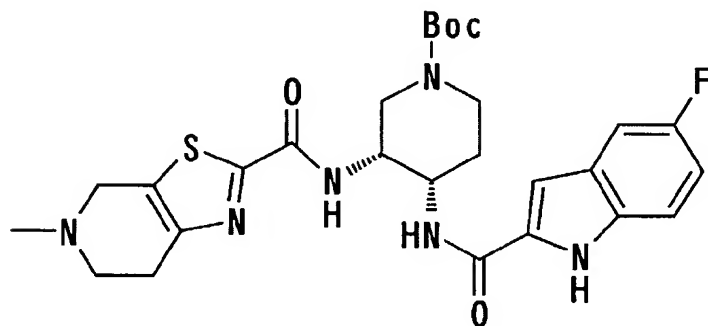
融点：276-278℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.77-1.88 (1H, m), 2.40

- 2. 50 (2H, m), 2. 89 (3H, s), 2. 90-3. 20 (4H, m), 3. 30-3. 50 (2H, m), 3. 63 (1H, br. s), 4. 33-4. 47 (2H, m), 4. 62-4. 75 (2H, m), 7. 18 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$  Hz), 7. 42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7. 48 (1H, br. s), 7. 71 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 8. 66 (1H, br. s), 8. 95 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9. 20-9. 30 (1H, m), 9. 45-9. 70 (1H, m), 11. 61 (1H, s), 11. 90 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 473 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例121] (3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル



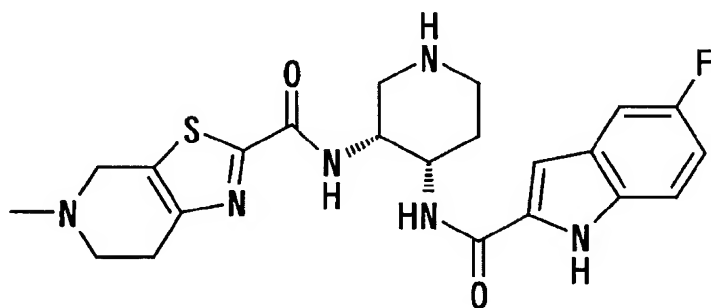
参考例209で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 53 (9H, s), 1. 65-1. 78 (1H, m), 2. 23-2. 32 (1H, br), 2. 52 (3H, s), 2. 78-3. 03 (5H, m), 3. 15-3. 24 (1H, br), 3. 68-3. 82 (2H, br), 4. 16-4. 45 (4H, br), 6. 91 (1H, s), 7. 02 (1H, td,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7. 30 (1H, dd,

$J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$ ),  $7.34$  (1H, dd,  $J = 9.0, 4.4 \text{ Hz}$ ),  $7.65 - 7.90$  (1H, br),  $8.10 - 8.40$  (1H, br),  $9.31 - 9.41$  (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H^+$ ).

[実施例 122] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 121 で得た化合物から、実施例 95 と同様にして標題化合物を得た。

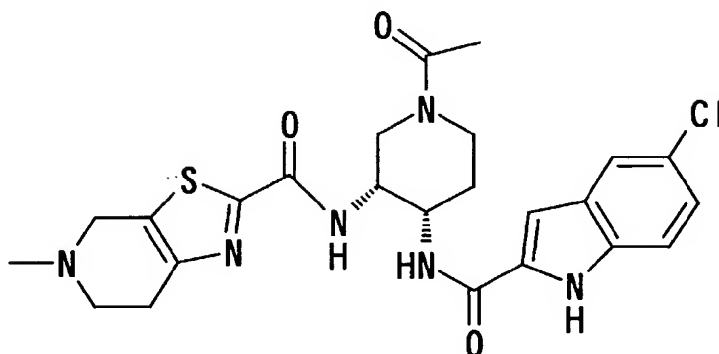
融点:  $236 - 245^\circ\text{C}$  (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ :  $1.85 - 1.98$  (1H, br),  $2.06 - 2.18$  (1H, br),  $2.89$  (3H, s),  $3.05 - 3.75$  (8H, s),  $4.34 - 4.54$  (2H, br),  $4.60 - 4.75$  (2H, br),  $7.04$  (1H, td,  $J = 9.3, 2.4 \text{ Hz}$ ),  $7.15$  (1H, br. s),  $7.37 - 7.44$  (2H, m),  $8.46$  (1H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ),  $8.88 - 9.00$  (1H, br),  $9.09 - 9.27$  (2H, br),  $11.55 - 11.75$  (1H, br),  $11.76 - 11.84$  (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$ : 457 ( $M+H^+$ )。

[実施例 123] N-((3R\*, 4S\*)-1-アセチル-4-{[(5-クロ

ロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-  
メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-  
カルボキサミド 塩酸塩



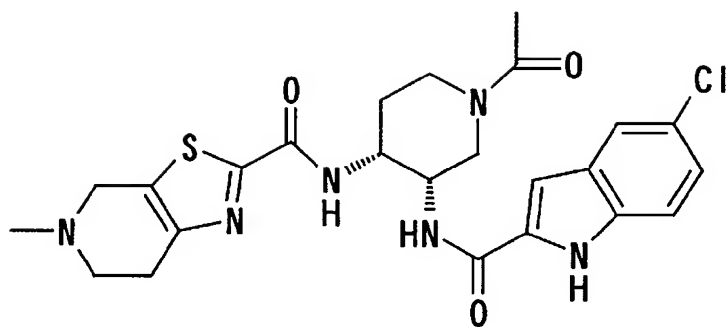
実施例118で得た化合物と無水酢酸から、実施例100と同様にして標題化合物を得た。

融点：215-225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65-1.85 (1H, m), 1.88, 2.06 (total 3H, each s), 1.90-2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00-3.30 (2H, m), 3.30-3.55 (2H, m), 3.60-3.90 (3H, m), 3.98-4.50 (4H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.23-8.53 (2H, m), 11.20-11.55 (1H, m), 11.85 (1H, br. d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ) .

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[実施例124] N-((3R<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>)-1-アセチル-3-{[(5-クロロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



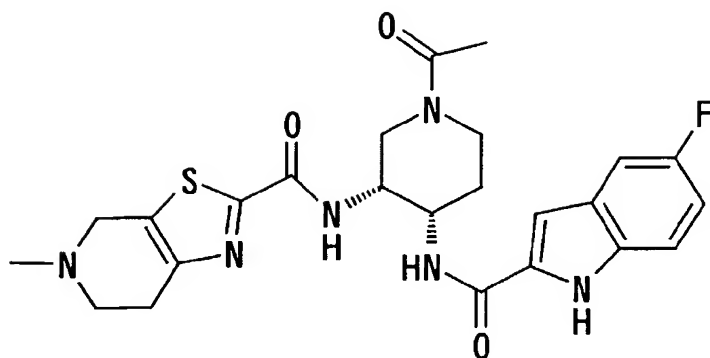
実施例 120 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65－1.80 (1H, m), 1.81, 2.05 (total 3H, each s), 2.00－2.20 (1H, m), 2.70－2.85 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00－3.20 (2H, m), 3.20－3.50 (2H, m), 3.64 (1H, br. s), 3.78－4.30 (2H, m), 4.30－4.50 (3H, m), 4.55－4.75 (1H, m), 7.05－7.23 (2H, m), 7.38－7.48 (1H, m), 7.70－7.80 (1H, m), 7.79, 8.12 (total 1H, each d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.73, 8.83 (total 1H, each d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.20－11.50 (1H, m), 11.89, 11.92 (total 1H, each s).

MS (FAB)  $m/z$ : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

〔実施例 125〕  $\text{N}-((3\text{R}^*, 4\text{S}^*)-1\text{-アセチル}-4-\{[(5\text{-フルオロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}\text{ピペリジン}-3\text{-イル})-5\text{-メチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[5, 4\text{-c}]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$  塩酸塩



実施例 1 2 2 で得た化合物と無水酢酸から、実施例 1 0 0 と同様にして標題化合物を得た。

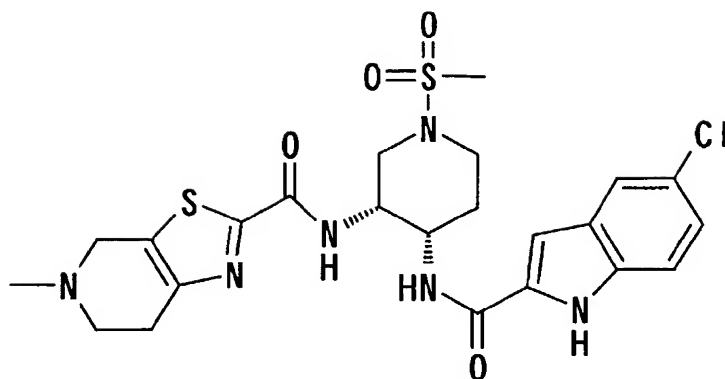
融点：202℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.67–1.85 (1H, m), 1.87 (1.5H, s), 1.87–2.10 (1H, m), 2.06 (1.5H, s), 2.88–2.96 (3H, br. s), 3.05–3.30 (2H, m), 3.32–3.83 (5H, br), 3.97–4.33 (2H, m), 4.35–4.50 (2H, br), 4.67–4.78 (1H, br), 7.01–7.14 (2H, m), 7.38–7.44 (2H, m), 8.25–8.50 (2H, m), 10.85–11.15 (1H, br), 11.72–11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 499 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 1 2 6] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩





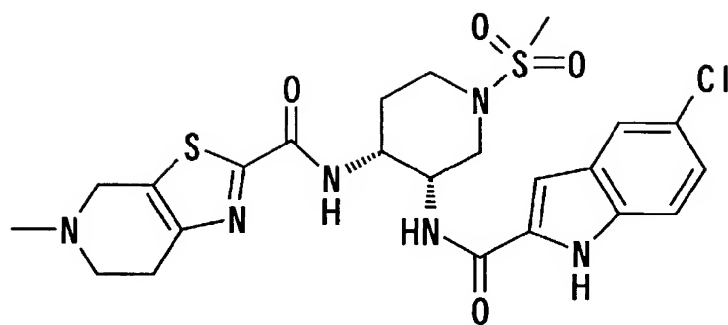
実施例 118 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－230℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.80－1.90 (1H, m), 2.05－2.15 (1H, m), 2.30－2.80 (5H, m), 2.85－3.80 (9H, m), 4.20－4.90 (4H, m), 7.08 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.02－8.20 (1H, m), 8.40－8.50 (1H, m), 11.00－11.60 (1H, m), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 551 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 127〕 N－〔(3R<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>)－3－{〔(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル〕アミノ}－1－(メチルスルホニル)ピペリジン－4－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



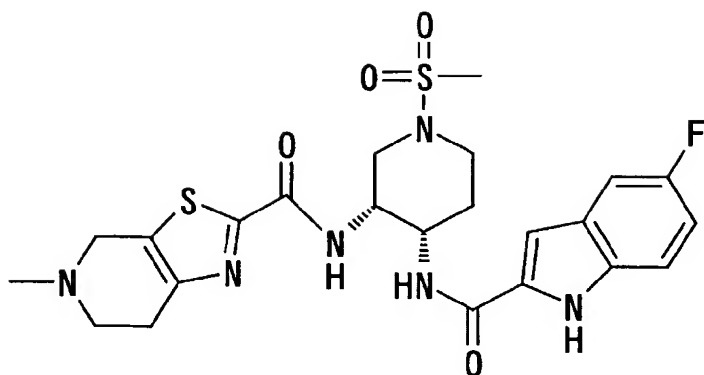
実施例 120 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：228－245℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75－1.85 (1H, m), 2.25－2.40 (1H, m), 2.40－2.60 (2H, m), 2.76 (3H, br. s), 2.90 (3H, s), 2.93－3.05 (3H, m), 3.12 (1H, d,  $J=10.6\text{ Hz}$ ), 3.55－3.80 (2H, m), 4.25－4.40 (4H, m), 7.17 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8.78 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 10.90－11.20 (1H, br. s), 11.89 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 551 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 128] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5－フルオロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(メチルスルホニル)ピペラジン－3－イル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



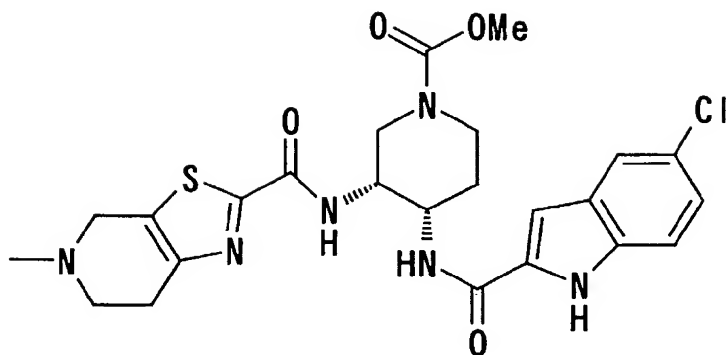
実施例 122 で得た化合物と塩化メタンスルホニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：216–250℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.80–1.90 (1H, m), 2.01–2.12 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.00–3.80 (8H, m), 4.28–4.53 (3H, m), 4.60–4.80 (1H, br), 7.01–7.12 (2H, m), 7.37–7.44 (2H, m), 8.00–8.18 (1H, br), 8.39–8.50 (1H, br), 11.00–11.60 (1H, br), 11.72–11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 535 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 129] (3R\*, 4S\*)-4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -3- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩



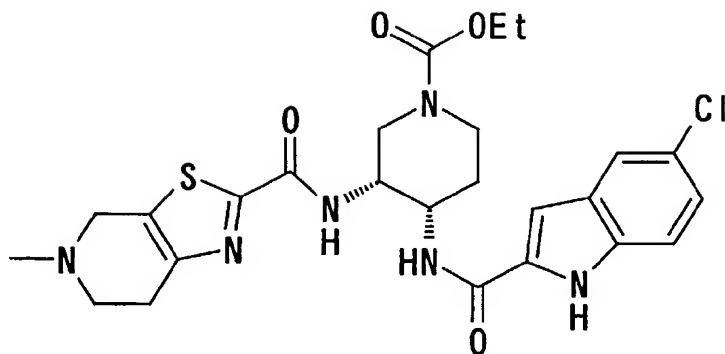
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸メチルから、実施例 100 と同様に  
して標題化合物を得た。

融点：248－253℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.65－1.78 (1H, m), 1.88－2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00－3.80 (9H, m), 3.80－3.90 (1H, m), 3.95－4.08 (1H, m), 4.20－4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.29 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 130] (3R\*, 4S\*)-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -3- { [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



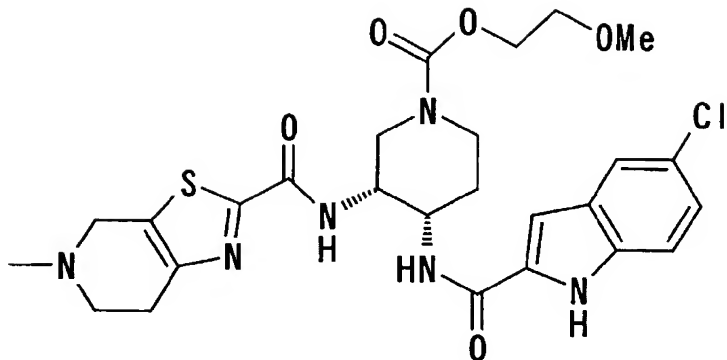
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：215－225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.85－1.30 (3H, m), 1.65－1.78 (1H, m), 1.90－2.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.10－3.40 (4H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.65 (1H, br. s), 3.75－4.15 (4H, m), 4.25 (1H, br. s), 4.32－4.50 (2H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, br. s), 8.45 (1H, br. d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.50 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 131〕 (3R\*, 4S\*)－4－{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}－3－{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 2-メトキシエチル エステル 塩酸塩



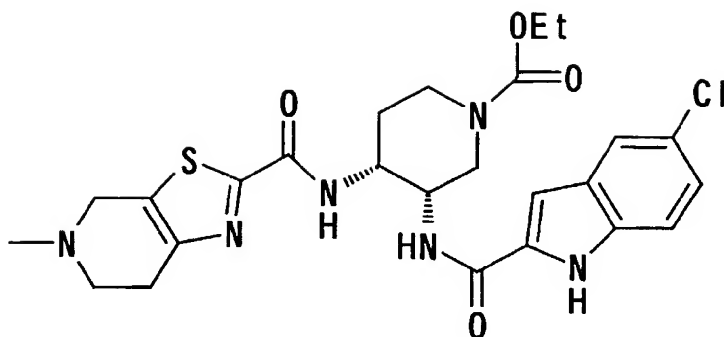
実施例 118 で得た化合物とクロロギ酸 2-メトキシエチル エステルから、  
実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：224-226℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.68-1.78 (1H, m), 1.90-2.03 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.00-3.75 (11H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.18 (3H, m), 4.20-4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, br. s), 8.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.30 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 575 ( $M+H^+$ )。

[実施例 132] (3R\*, 4S\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-4-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸 エチル エステル 塩酸塩



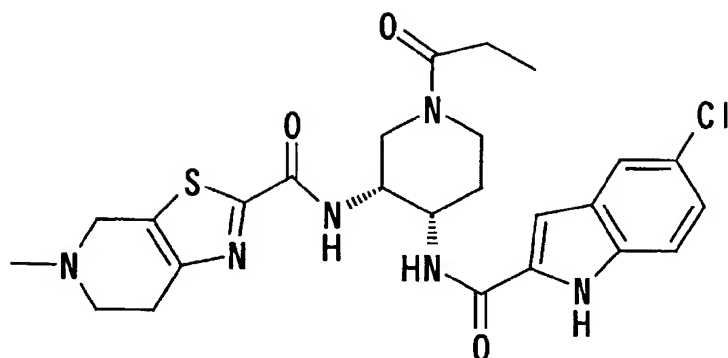
実施例 120 で得た化合物とクロロギ酸エチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：213–225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.75–1.30 (3H, m), 1.60–1.72 (1H, m), 2.12–2.25 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95–3.20 (4H, m), 3.40–3.88 (4H, m), 3.90–4.10 (2H, m), 4.10–4.30 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.40–4.80 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, s), 11.37 (1H, s), 11.88 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $M+H^+$ )。

[実施例 133] N-( (3R<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1-プロピオニルピペリジン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と塩化プロピオニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

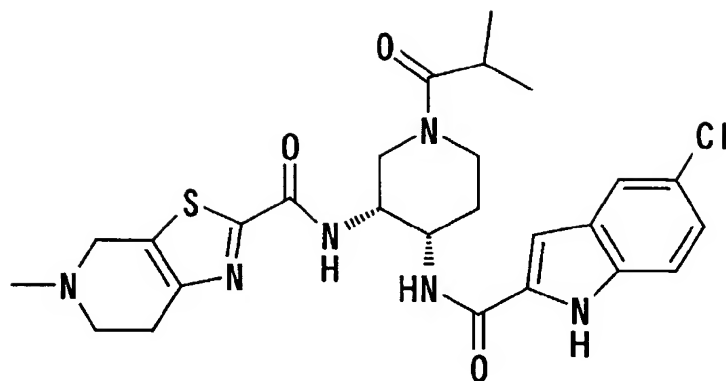
融点：214－228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.88－1.10 (3H, m), 1.70－2.05 (2H, m), 2.06－2.60 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.14 (2H, br. s), 3.20－3.90 (5H, m), 3.95－4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.20－8.50 (2H, m), 11.00－11.40 (1H, m), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 529 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 134] N－((3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－イソブチリルピペリジン－3－イル)－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩





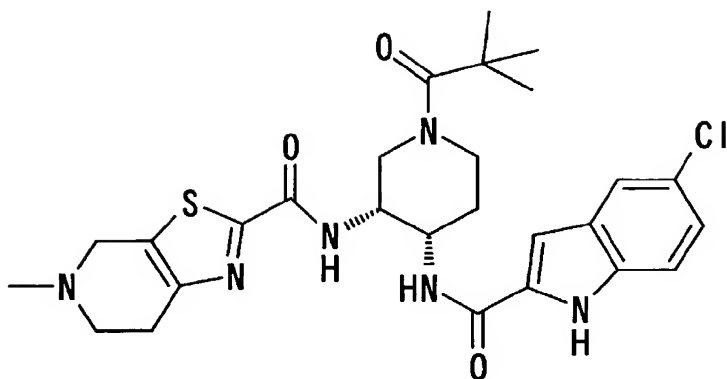
実施例 118 で得た化合物と塩化イソブチリルから、実施例 100 と同様にし  
て標題化合物を得た。

融点：266－272℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.80－1.15 (6H, m), 1.70  
－2.05 (2H, m), 2.65－2.80 (1H, m), 2.90 (3H,  
s), 2.90－4.80 (12H, m), 7.09 (1H, d,  $J=11.0$   
Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.41 (1H,  
d,  $J=8.8$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.00－8.30 (1H, m  
) , 8.30－8.50 (1H, m), 10.95－11.50 (1H, m),  
11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 543 ( $M+H^+$ )。

[実施例 135] N－[(3R\*, 4S\*)－4－{[(5-クロロインドール  
2-イル)カルボニル]アミノ}－1－(2, 2-ジメチルプロパノイル)ピペ  
リジン-3-イル]－5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5,  
4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



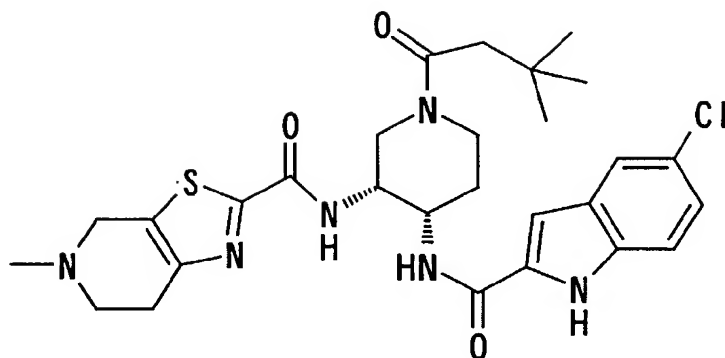
実施例 118 で得た化合物と塩化ピバロイルから、実施例 100 と同様にして  
標題化合物を得た。

融点：250－255℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (9H, s), 1.70－1.81 (1H, m), 1.90－2.00 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (2H, br. s), 3.20－3.70 (4H, m), 3.95－4.08 (1H, m), 4.10－4.20 (1H, m), 4.25－4.35 (1H, m), 4.35－4.80 (3H, m), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, br. s), 8.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.31 (1H, br. s), 11.84 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 557 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 136] N－[(3R<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>)－4－{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}－1－(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-3-イル]－5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



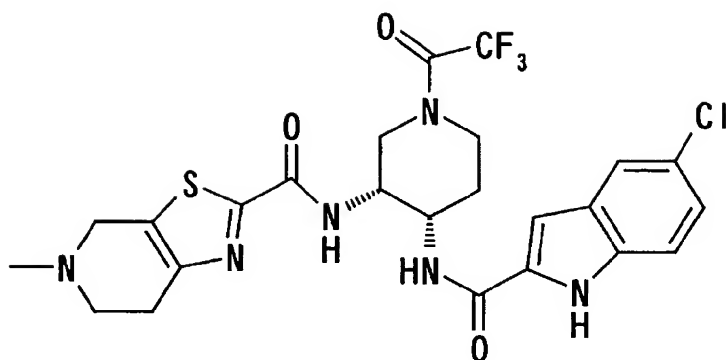
実施例 118 で得た化合物と塩化 *tert*-ブチルアセチルから、実施例 10 と同様にして標題化合物を得た。

融点：260–265℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.91, 1.04 (total 9H, each s), 1.68–1.82 (1H, m), 1.93–2.40 (3H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–4.80 (10H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7$ , 1.2 Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.93–8.18 (1H, m), 8.38–8.45 (1H, m), 10.95–11.30 (1H, m), 11.80–11.90 (1H, m)。

MS (ESI)  $m/z$ : 571 ( $M+H^+$ )。

[実施例 137] N-[(3*R*\*, 4*S*\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-*c*]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



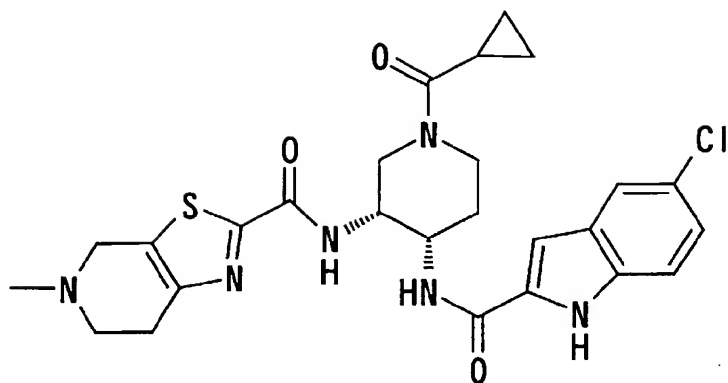
実施例 118 で得た化合物と無水トリフルオロ酢酸から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：262－267℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.82－1.98 (1H, m), 2.05－2.21 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.05－3.20 (2H, m), 3.40－3.75 (4H, m), 3.85－3.95 (1H, m), 4.00－4.07 (1H, m), 4.20－4.70 (4H, m), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.6, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 8.47 (1H, dd,  $J=22.4, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, br), 11.08 (1H, br. s), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 569 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 138] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



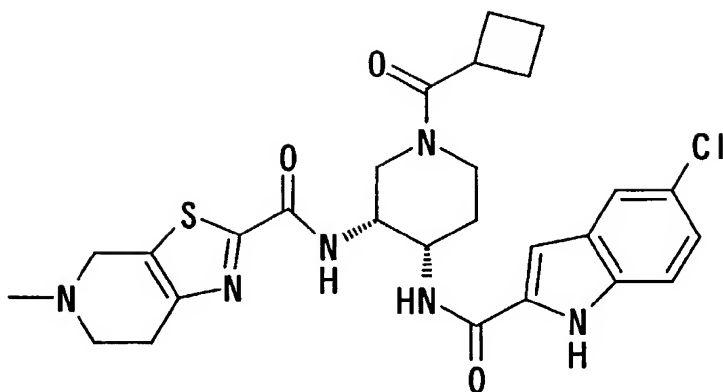
実施例 118 で得た化合物と塩化シクロプロパンカルボニルから、実施例 10 と同様にして標題化合物を得た。

融点：280–286℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.25–0.80 (4H, m), 1.65–2.15 (4H, m), 2.91 (3H, s), 2.90–3.20 (3H, m), 3.35–3.70 (2H, m), 4.00–4.80 (6H, m), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.18 (1H, br. s), 8.40, 8.48 (total 1H, each br. s), 11.11 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 542 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 139] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロブチルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



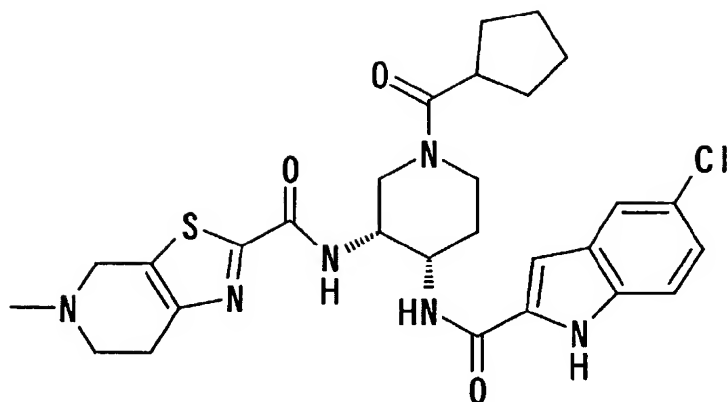
実施例 118 で得た化合物と塩化シクロブタンカルボニルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：271–275℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–2.30 (8H, m), 2.89 (3H, s), 3.12 (2H, br. s), 3.20–3.75 (6H, m), 3.75–3.90 (1H, m), 4.05–4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=9.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, br. s), 8.39 (1H, br), 11.19 (1H, br. s), 11.84 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 555 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 140] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(シクロペンチルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

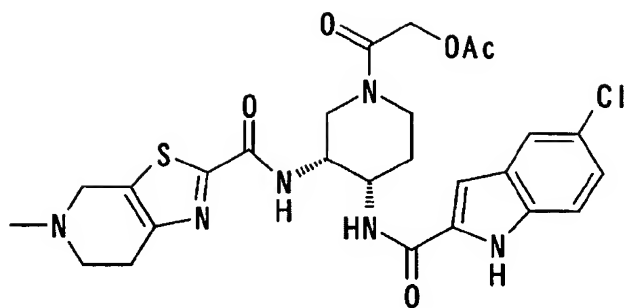


実施例 118 で得た化合物と塩化シクロペンタンカルボニルから、実施例 10 と同様にして標題化合物を得た。

融点：254－260℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.30－2.10 (10H, m), 2.90 (3H, s), 3.00－3.20 (2H, m), 3.20－3.75 (5H, m), 3.80－4.80 (6H, m), 7.09 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 7.95－8.30 (1H, m), 8.35－8.50 (1H, m), 11.23 (1H, br. s), 11.85 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$  : 569 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 141] 酢酸 2-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル エステル

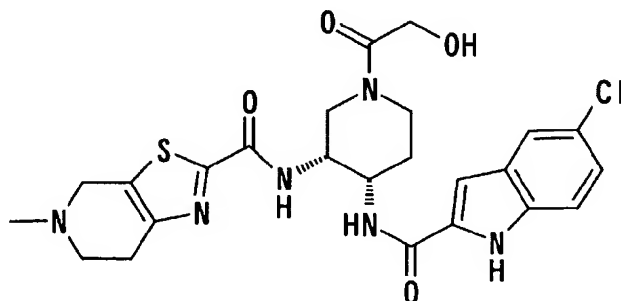


実施例 118 で得た化合物と塩化アセトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–2.00 (1H, m), 2.05–2.48 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.70–3.05 (4H, m), 3.05–4.10 (5H, m), 4.20–4.48 (1H, m), 4.50–5.10 (4H, m), 6.87 (1H, br. s), 7.10–7.82 (4H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, br. s), 9.34, 9.45 (total 1H, each br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 573 ( $M+H^+$ ).

〔実施例 142〕 N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-グリコイルピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 141 で得た化合物 (301.8 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml

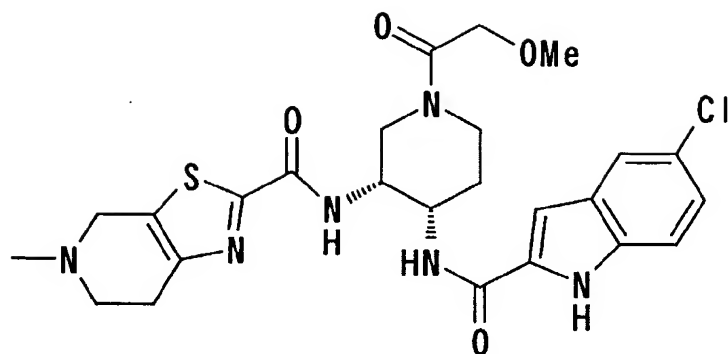


1) に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.53 ml) を加え室温にて 18 時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 20 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、溶媒を減圧下留去した。この精製物をエタノール (3 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.40 ml) を加え 30 分攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (195 mg) を得た。

融点: 216 – 230 °C (分解) .

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70 – 1.80 (1H, m), 1.88 – 2.10 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.18 (2H, s), 3.08 – 3.70 (5H, m), 3.80 – 3.95 (1H, m), 4.00 – 4.25 (3H, m), 4.25 – 4.50 (2H, m), 4.50 – 4.65 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, s), 8.33 (1H, br. s), 8.35 – 8.50 (1H, m), 10.80 – 11.30 (1H, br. s), 11.84 (1H, br. s) .

[実施例 143] N – [ (3R', 4S') – 4 – { [ (5 – クロロインドール – 2 – イル) カルボニル] アミノ } – 1 – (2 – メトキシアセチル) ピペリジン – 3 – イル] – 5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – カルボキサミド 塩酸塩



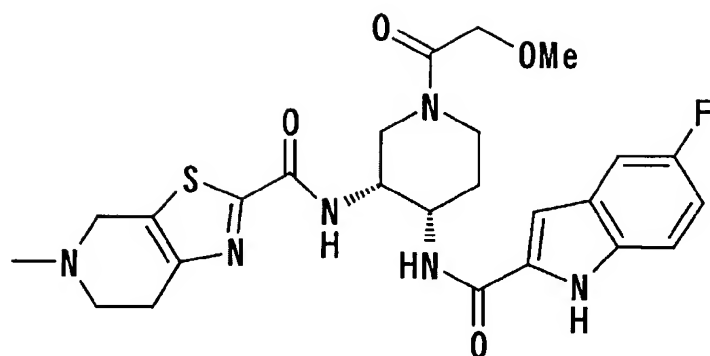
実施例 118 で得た化合物から、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：214－228℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70－1.80 (1H, m), 1.85－2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00－3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22－3.82 (7H, m), 3.88－4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.40－8.50 (1H, m), 11.34 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[実施例 144] N－[(3R $^*$ , 4S $^*$ )－4－{[(5－フルオロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(2－メトキシアセチル)ピペリジン－3－イル]－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－カルボキサミド 塩酸塩



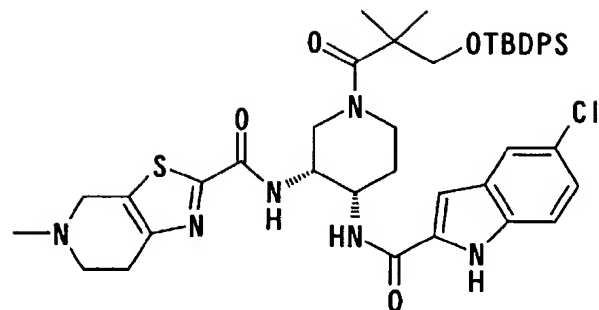
実施例 122 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：190－208℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70－1.83 (1H, br), 1.85－2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00－3.55 (10H, m), 3.62－3.85 (1H, m), 3.90－4.50 (6H, m), 4.63－4.78 (1H, br), 7.04 (1H, td,  $J=9.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.07－7.13 (1H, br), 7.37－7.44 (1H, m), 8.16－8.49 (2H, m), 11.30－11.70 (1H, br), 11.72－11.80 (1H, br)。

MS (FAB)  $m/z$  : 529 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 145] N-((3R', 4S')-1-(3-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-2,2-ジメチルプロパノイル)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

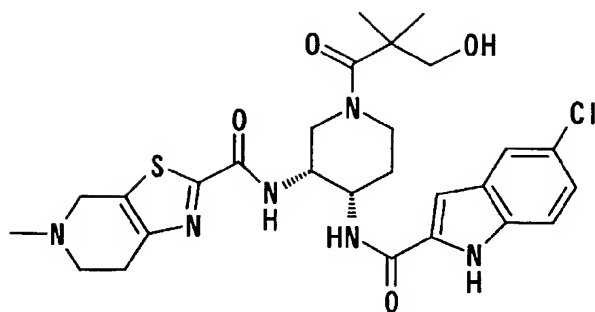


参考例 158 で得た化合物 (261 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に塩化チオニル (3.0 ml)、触媒量のジメチルホルムアミドを加え、60℃で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた黄色油状物と実施例 118 で得た化合物 (200 mg) から、実施例 100 と同様にして標題化合物 (241 mg) を得た。

融点. : 153℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.39 (6H, d,  $J = 3.9 \text{ Hz}$ ), 1.57 (1H, br. s), 2.26 (1H, d,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ ), 2.57 (3H, s), 2.86 (4H, s), 2.97–3.01 (2H, m), 3.78 (4H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.33 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ ), 4.42 (1H, br. s), 4.67 (1H, d,  $J = 13 \text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 7.20–7.23 (1H, m), 7.32–7.46 (7H, m), 7.64–7.65 (6H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 9.10 (1H, s).

[実施例 146] N-[(3R<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 145 で得た化合物 (241 mg) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 モルテトラヒドロフラン溶液、0.594 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を塩化メチレンに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下、留去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製し、標題化合物 (116 mg) を得た。

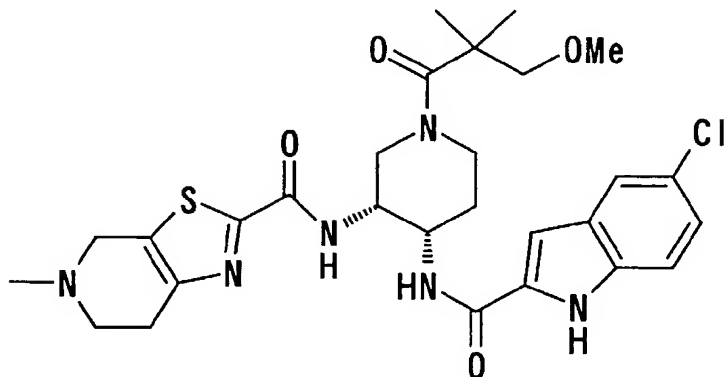
融点：220℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.17 (6H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 1.79 (1H, br. s), 1.91–1.97 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87 (4H, s), 3.35–3.50 (4H, m), 3.81 (1H, br. s), 3.97 (1H, m), 4.10–4.15 (1H, m), 4.32 (1H, br. s), 4.42 (1H, br. s), 4.52 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.16–7.19 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.8 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 573 ( $M+H^+$ )。

[実施例 147] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロ

パノイル) ピペリジン-3-イル] -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 118 で得た化合物と参考例 160 で得た化合物から、実施例 145 と同様にして標題化合物を得た。

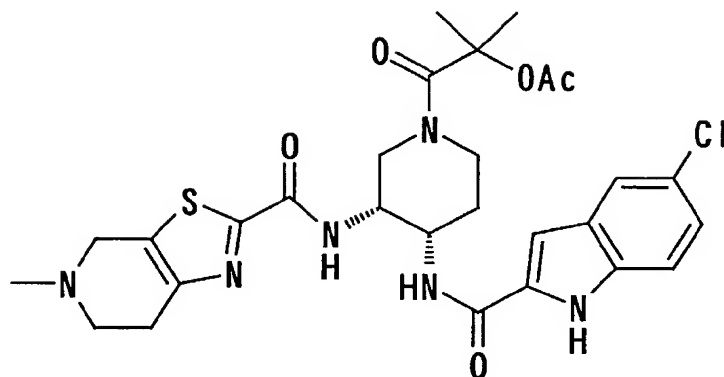
融点：240℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.34 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.65–1.77 (1H, m), 2.33–2.37 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.82–3.29 (6H, m), 3.34 (3H, s), 3.41 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.56 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.76 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.26 (1H, m), 4.44–4.53 (2H, m), 4.82 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.18 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 587 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 148] 酢酸 2-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)カルボニル]ア

ミノ} ピペリジン-1-イル) -1, 1-ジメチル-2-オキソエチル エステル



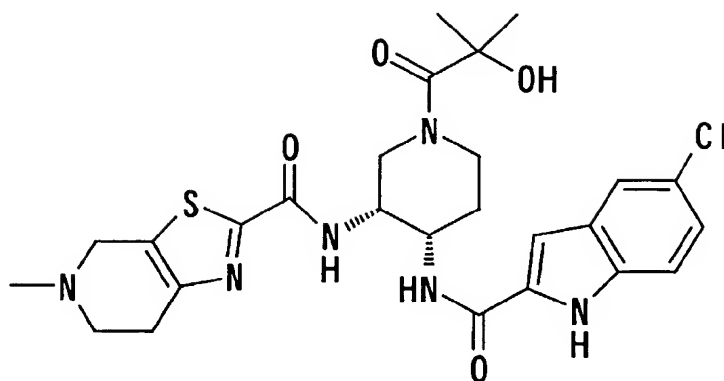
実施例 118 で得た化合物と 2-アセトキシイソブチリルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：190℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.56–1.67 (8H, m), 2.08 (3H, s), 2.35 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 2.82–2.84 (2H, m), 2.90–2.96 (2H, m), 3.14 (1H, br. s), 3.75 (2H, s), 4.25 (1H, br. s), 4.40–4.47 (1H, m), 4.54 (1H, br. s), 4.80 (1H, br. s), 6.86 (1H, s), 7.20–7.33 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.11 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 601 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 149] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-ヒドロキシー-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



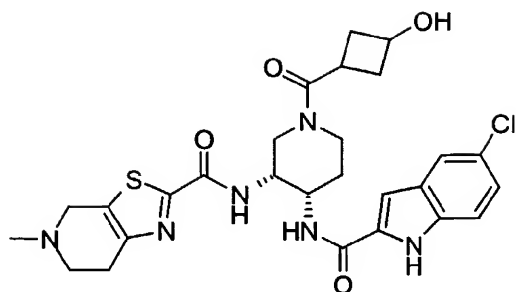
実施例 148 で得た化合物 (190 mg) のメタノール (50 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (76.8 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製し、標題化合物 (130 mg) を得た。  
融点：190℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53 (3H, s), 1.56–1.78 (5H, m), 2.34 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.53 (3H, s), 2.83–2.86 (2H, m), 2.91–2.93 (2H, m), 3.30 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 3.75 (2H, s), 4.28 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.43 (1H, s), 4.65 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20–7.23 (1H, m), 7.33 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 9.14 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 559 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 150] N- { (3R\*, 4S\*) - 4 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 1 - [ (3-ヒドロキシシクロブチル) カルボニル] ピペリジン-3-イル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩





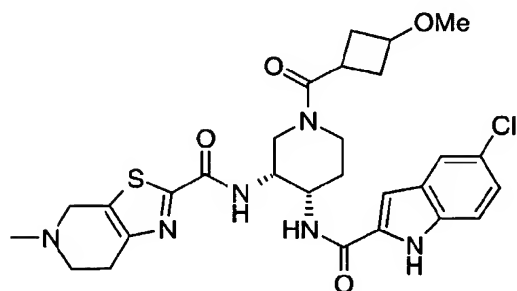
参考例 152 で得た化合物 (117 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml)、塩化メチレン (3.0 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (2.0 ml) 混合溶液に、実施例 118 で得た化合物 (306 mg)、N-メチルモルホリン (200  $\mu$ l)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 1 水和物 (87 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (197 mg) を加え室温で 3 日間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え二層とした。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=10：1) にて精製し、標題化合物の遊離塩基 (207 mg) を得た。この遊離塩基を 1 規定塩酸エタノール溶液で処理し標題化合物を得た。

融点：200℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.78–2.10 (4H, m), 2.24–2.68 (3H, m), 2.75–5.20 (14H, m), 2.91 (3H, s), 7.08 (0.5H, s), 7.09 (0.5H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.05–8.28 (1H, br), 8.38 (0.5H, br. d,  $J=7.3$  Hz), 8.43 (0.5H, br. d,  $J=8.3$  Hz), 10.80–11.25 (1H, br), 11.84 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 571 ( $M+H^+$ )。

[実施例 151] N- { (3R\*, 4S\*) - 4 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 1 - [ (メトキシシクロブチル) カルボニル] ピペリジン-3-イル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



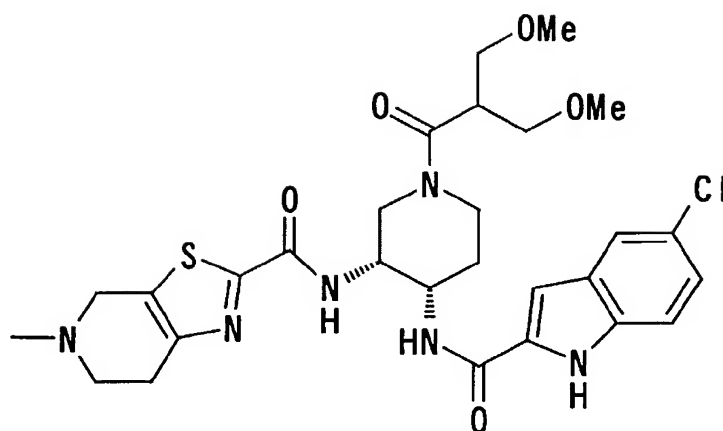
実施例 118 で得た化合物および参考例 154 で得た化合物から、実施例 150 と同様にして、標題化合物を得た。

融点：191℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.69–2.23 (4H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.71–2.84 (0.5H, m), 2.89–3.93 (9.5H, m), 2.91 (3H, s), 3.01 (1H, s), 3.14 (2H, s), 4.05–4.80 (5H, m), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 8.00–8.30 (1H, br), 8.36–8.53 (1H, m), 11.25–11.75 (1H, br), 11.85 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 152] N- { (3R\*, 4S\*) - 4 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 1 - [3-メトキシ-2-(メトキシメチル) プロパノイル] ピペリジン-3-イル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



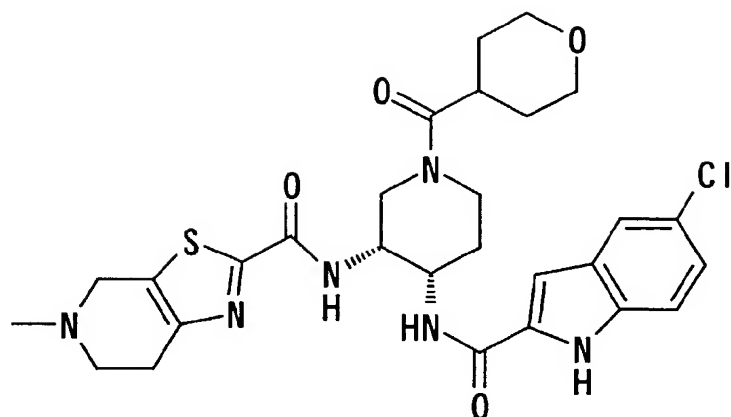
参考例 155 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と実施例 118 で得た化合物を実施例 150 と同様に縮合して標題化合物を得た。

融点：178–184℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.69–1.82 (1H, m), 1.84–2.04 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.75 (17H, m), 3.95–4.55 (5H, m), 4.60–4.80 (1H, m), 7.10 (1H, br. s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (0.5H, br. s), 7.71 (1H, br. s), 8.18–8.28 (1H, br), 8.35–8.50 (1H, br), 11.83 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 603 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 153] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



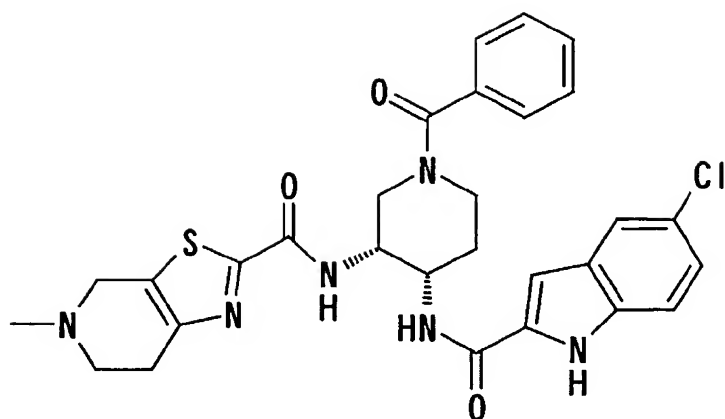
実施例 118 で得た化合物と参考例 156 で得た化合物から、実施例 150 と同様にして標題化合物を得た。

融点：225－248℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.55－1.68 (4H, m), 1.70－1.85 (1H, m), 1.85－2.05 (1H, m), 2.60－2.95 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.95－3.20 (3H, m), 3.20－4.00 (9H, m), 4.00－4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.00－8.30 (1H, m), 8.35－8.50 (1H, m), 11.16 (1H, br. s), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 154] N-((3R\*, 4S\*)-1-ベンゾイル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



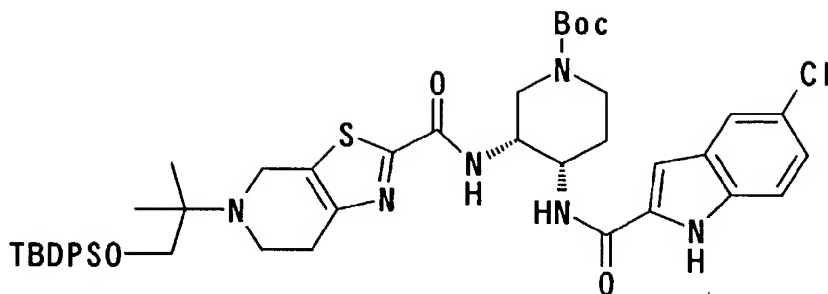
実施例 118 で得た化合物とベンゾイルクロライドから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：215－225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75－1.90 (1H, m), 1.90－2.20 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.10－4.00 (8H, m), 4.05－4.80 (4H, m), 7.00－7.60 (5H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, br. s), 8.46 (1H, br. s), 11.39 (1H, br. s), 11.86 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 577 ( $M+H^+$ )。

[実施例 155] (3R\*, 4S\*)－3－( {[5－(2－{ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ}－1, 1-ジメチルエチル)－4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル} アミノ)－4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

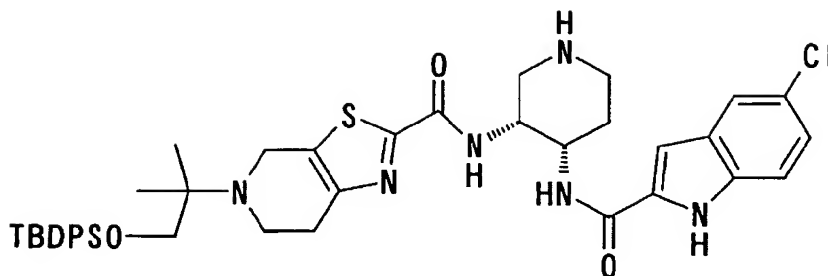


参考例 207 で得た化合物と参考例 42 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.12 (6H, s), 1.15–1.50 (9H, m), 1.63–1.75 (1H, m), 1.82–2.00 (1H, m), 2.60–2.80 (3H, m), 2.83–2.95 (2H, m), 3.12–3.30 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.85–4.10 (2H, m), 4.19 (1H, br. s), 4.37 (1H, br. s), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30–7.50 (7H, m), 7.50–7.65 (4H, m), 7.70 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, br. s), 11.82 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 869 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 156] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩

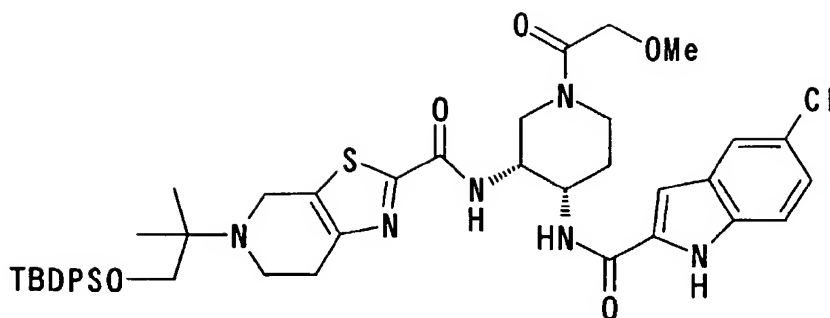


実施例 155 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 1.43, 1.48 (total 6H, each s), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.95–3.20 (2H, m), 3.25–3.60 (6H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.60–4.85 (3H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.35–7.55 (7H, m), 7.55–7.75 (5H, m), 8.52 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, br), 9.20–9.40 (2H, m), 11.30–11.50 (1H, m), 11.87, 11.92 (total 1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 769 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 157] 5-(2-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-1,1-ジメチルエチル)-N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



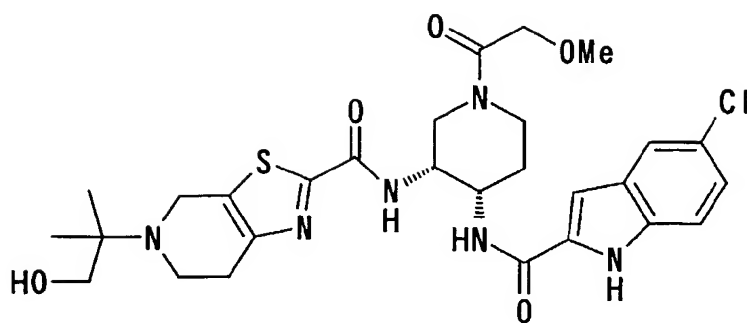
実施例 156 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (9H, s), 1.20 (6H, s), 1.60–1.85 (1H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.36 (2H, s), 2.70–3.20 (4H, m), 3.20–3.55 (4H, m), 3.55–3.70 (2H, m), 3.95–4.10 (3H, m), 4.10–4.90 (4H, m), 6.90 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.15–7.30 (2H, m), 7.30–7.50 (6H, m), 7.60–7.70 (5H, m), 8.15–8.22 (1H, m), 8.46 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 842 ( $M+H^+$ ).

[実施例 158] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩





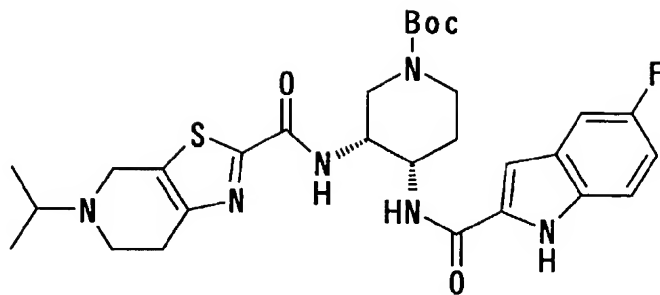
実施例 157 で得た化合物から、実施例 146 と同様にして標題化合物を得た。

融点：221–232℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.70–1.85 (1H, m), 1.85–2.10 (1H, m), 2.60–3.35 (8H, m), 3.40–3.82 (3H, m), 3.85–4.05 (3H, m), 4.05–4.35 (2H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.55–4.80 (2H, m), 5.75–5.85 (1H, m), 7.08 (1H, br. s), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.20–8.35 (1H, m), 8.40–8.55 (1H, m), 10.00–10.35 (1H, m), 11.87 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 603 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 159] ( $3R^*$ ,  $4S^*$ ) – 4 – { [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } – 3 – { [(5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

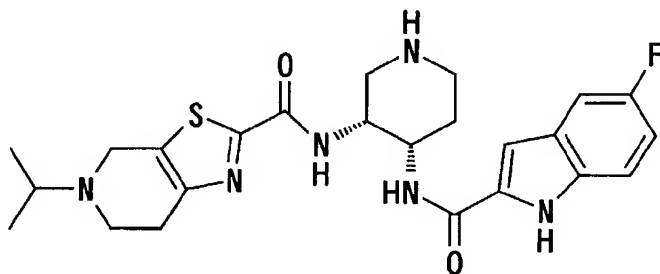


参考例 209 で得た化合物と参考例 148 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.16 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 1.65–1.80 (1H, m), 2.23–2.32 (1H, m), 2.80–3.10 (6H, m), 3.10–3.25 (1H, m), 3.80–3.90 (2H, m), 4.00–4.50 (4H, m), 6.91 (1H, s), 6.95–7.05 (1H, m), 7.25–7.40 (2H, m), 7.74 (1H, br. s), 8.21 (1H, br. s), 9.30 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 585 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 160] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-イソプロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩

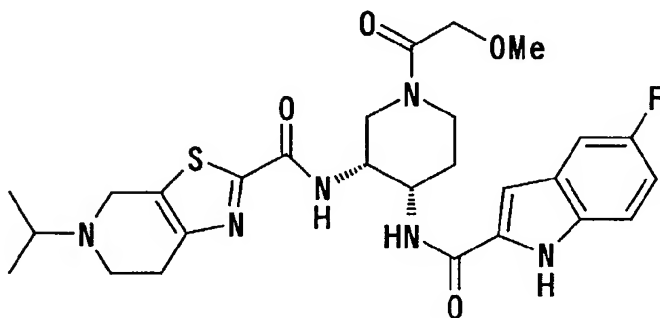


実施例 159 で得た化合物を実施例 95 と同様に処理し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.28–1.40 (6H, m), 1.85–2.00 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.40–2.60 (1H, m), 2.95–3.90 (8H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (2H, m), 7.00–7.20 (2H, m), 7.30–7.50 (2H, m), 8.45–8.60 (1H, m), 8.85–9.05 (1H, m), 9.05–9.50 (2H, m), 11.60–11.90 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  : 485 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 161] N-[(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 160 で得た化合物と塩化メトキシアセチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

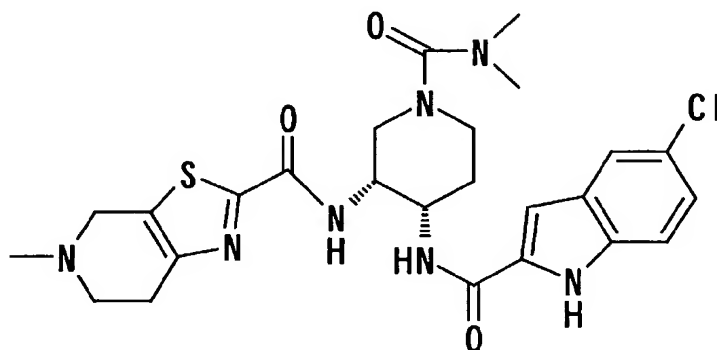
融点 : 214–228°C (分解).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.25–1.40 (6H, m), 1.68–1.82 (1H, m), 1.85–2.10 (1H, m), 2.90–3.60 (8H, m), 3.60–3.85 (2H, m), 3.85–4.40 (5H, m), 4.40–4.55 (2H, m), 4.60–4.75 (1H, m), 7.

0.0 – 7.15 (2H, m), 7.35 – 7.50 (2H, m), 8.15 – 8.50 (2H, m), 10.80 – 11.30 (1H, m), 11.73 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H^+$ ).

[実施例 162] N- {(3R\*, 4S\*)-4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -1- [(ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジン-3-イル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と塩化N, N-ジメチルカルバモイルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

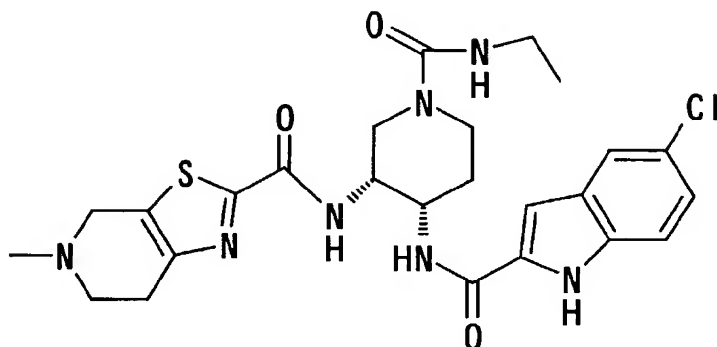
融点: 267 – 270 °C (分解) .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65 – 1.78 (1H, m), 1.97 – 2.10 (1H, m), 2.70 (6H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 – 3.80 (8H, m), 4.25 – 4.80 (4H, m), 7.08 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.31 (1H, br. s), 8.40 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 11.15 – 11.60 (1H, m), 11.82 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 544 ( $M+H^+$ ).

[実施例 163] N- {(3R\*, 4S\*)-4- { [(5-クロロインドール-

2-イル) カルボニル] アミノ} - 1 - [(エチルアミノ) カルボニル] ピペリジン-3-イル} - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



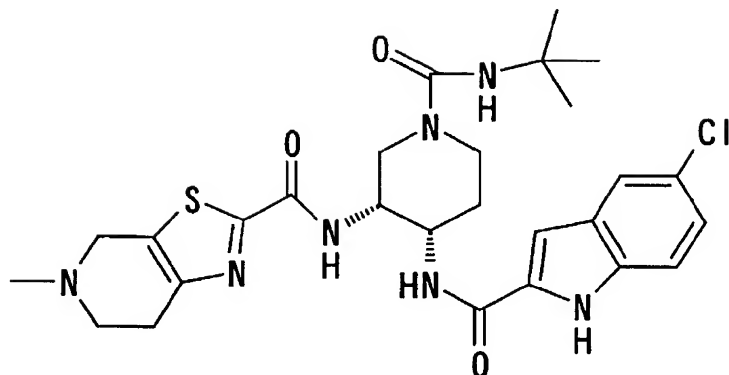
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 エチル エステルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：221-235℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.95-3.40 (6H, m), 3.40-4.00 (4H, m), 4.25-4.80 (4H, m), 6.60-6.80 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, br. s), 8.35 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 11.20-11.70 (1H, m), 11.82 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$ : 544 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 164] N-((3R\*, 4S\*)-1-[(tert-ブチルアミノ) カルボニル]-4-{[(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



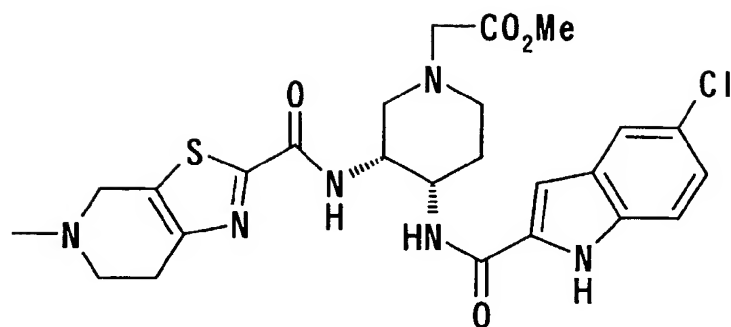
実施例 118 で得た化合物とイソシアン酸 *tert*-ブチルから、実施例 100 と同様にして標題化合物を得た。

融点：236–238℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.21 (9H, s), 1.60–1.70 (1H, m), 1.80–1.90 (1H, m), 2.87 (3H, s), 3.00–3.40 (6H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 4.20–4.35 (2H, m), 4.47 (1H, br. s), 5.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.22 (1H, br. s), 11.79 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 572 ( $M+H^+$ )。

[実施例 165] 2-((3*R*<sup>\*</sup>, 4*S*<sup>\*</sup>)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-*c*]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)酢酸 メチル エステル 2 塩酸塩



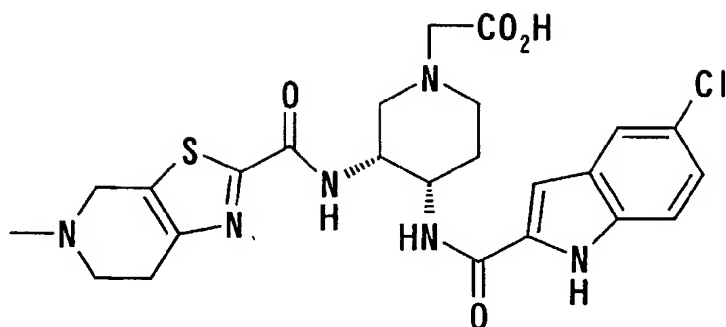
実施例 118 で得た化合物とブロモ酢酸 メチル エステルから、実施例 102 と同様にして標題化合物を得た。

融点：253－255℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 80℃)  $\delta$ : 1.95－2.10 (1H, m), 2.10－2.25 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00－3.73 (8H, m), 3.75 (3H, s), 3.97－4.15 (2H, m), 4.30－4.80 (4H, m), 7.08－7.20 (2H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.62 (1H, br. s), 11.82 (1H, br. s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 545 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例 166〕 2－((3R\*, 4S\*)－4－{[(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－3－{[(5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ[5, 4－c]ピリジン－2－イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン－3－イル)酢酸 塩酸塩

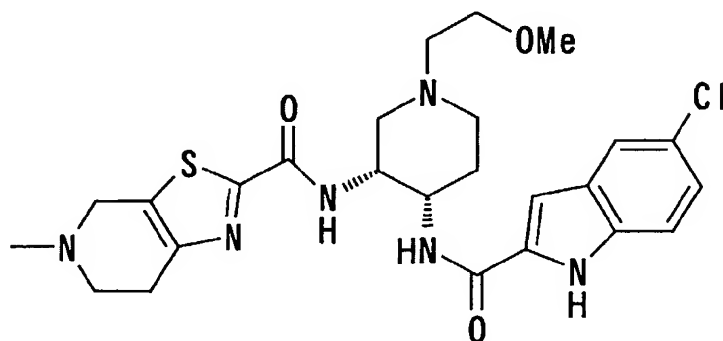


実施例 165 で得た化合物を実施例 101 と同様に処理し、標題化合物を得た。

融点：234–240℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.75–1.95 (1H, m), 2.05–2.20 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.95–3.90 (10H, m), 4.20–4.70 (4H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, br. d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br. s), 11.60–12.70 (2H, br. s), 11.91 (1H, br. s)。

[実施例 167] N-[ (3R\*, 4S\*) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -1-(2-メトキシエチル) ピペリジン-3-イル] -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 2 塩酸塩



実施例 118 で得た化合物と 2-ブロモエチルメチルエーテルから、実施例 1



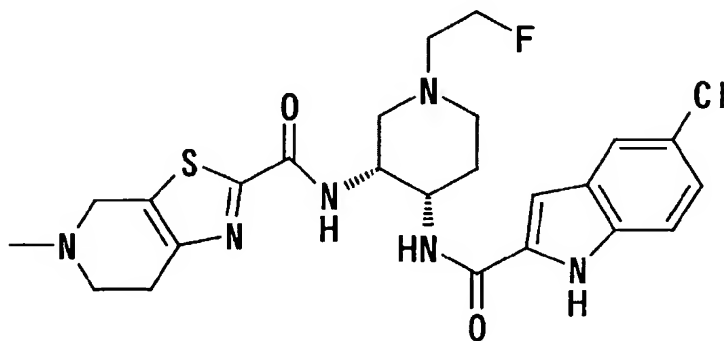
02と同様にして標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基にて測定）。

融点：238－242℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.75－1.83 (2H, m), 2.27－2.39 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.60－2.66 (1H, m), 2.69－2.75 (1H, m), 2.81－2.90 (2H, m), 2.96－3.07 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.53－3.60 (2H, m), 3.75 (each 1H, AB type d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.02－4.05 (1H, m), 4.40 (1H, br), 6.88 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.18－7.21 (1H, m), 7.31－7.33 (1H, m), 7.63 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br. s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 531 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

〔実施例168〕 N－〔(3R<sup>\*</sup>, 4S<sup>\*</sup>)－4－{〔(5－クロロインドール－2－イル)カルボニル]アミノ}－1－(2－フルオロエチル)ピペリジン－3－イル〕－5－メチル－4, 5, 6, 7－テトラヒドロチアゾロ〔5, 4－c〕ピリジン－2－カルボキサミド 2塩酸塩



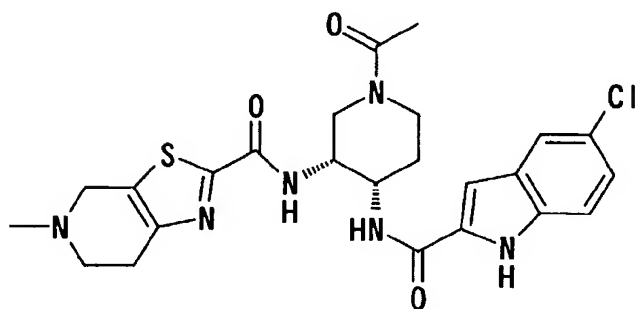
実施例118で得た化合物と臭化 2－フルオロエチルから、実施例102と同様にして標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基にて測定）。

融点：228－233℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77 (2H, dq,  $J=12.5, 4.0\text{ Hz}$ ), 2.28–2.32 (1H, m), 2.41 (1H, t,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (3H, s), 2.65 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 2.76–2.81 (1H, m), 2.83–2.86 (3H, m), 2.98–3.05 (3H, m), 3.75 (each 1H, AB type d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.02–4.08 (1H, m), 4.45 (1H, br), 4.54–4.59 (1H, m), 4.64–4.70 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19–7.22 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.30 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 519 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例169] N-((3R, 4S)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例214で得た化合物(630mg)のジオキサン溶液(15ml)に4規定塩酸ジオキサン溶液(7.0ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた黄色固体(590mg)と参考例10で得た化合物(379mg)を用い、実施例91と同様にして、標題化合物の遊離塩基(330mg

）を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た（NMRは、遊離塩基として測定）。

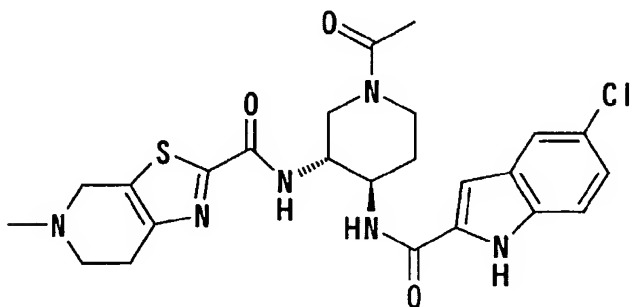
融点：202-222℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.65-1.85 (1H, m), 1.87, 2.06 (total 3H, each s), 1.88-2.10 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65-2.77 (2H, m), 2.79-2.89 (2H, m), 2.99-3.09 (0.5H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.70-3.80 (0.5H, m), 3.96-4.21 (2H, m), 4.27 (1H, br. s), 4.35-4.48 (1H, m), 7.07, 7.11 (total 1H, each s), 7.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 8.16-8.22 (1H, m), 8.37, 8.46 (total 1H, each d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11.81, 11.83 (total 1H, each s)。

MS (ESI)  $m/z$ : 515 ( $M+H^+$ )。

$[\alpha]_D^{25} = -56.0^\circ$  ( $c=0.50$ , メタノール)。

〔実施例170〕 N-((3R, 4R)-1-アセチル-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



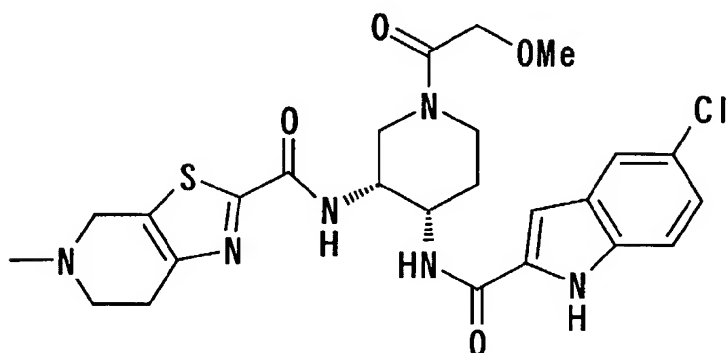
実施例 169 と同様にして、参考例 219 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

融点：221－238℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45－1.56 (0.5H, m), 1.60－1.70 (0.5H, m), 1.89－2.01 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.51－2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00－3.22 (3H, m), 3.31－3.40 (3H, m), 3.56－3.67 (0.5H, m), 3.78－4.02 (1.5H, m), 4.22－4.44 (2H, m), 4.56－4.72 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 8.67－8.78 (1H, m), 11.02－11.14 (1H, m), 11.72 (0.5H, s), 11.74 (0.5H, s). MS (FAB)  $m/z$  : 515 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

$[\alpha]_D^{25} = -105.4^\circ$  ( $c=0.58$ , メタノール)。

[実施例 171] N-[(3R, 4S)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 169 と同様にして、参考例 221 で得た化合物から標題化合物を得た。

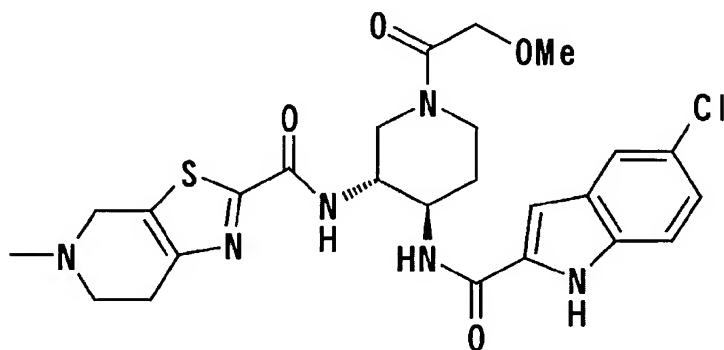
融点：207 - 220℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.70 - 1.80 (1H, m), 1.85 - 2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00 - 3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22 - 3.82 (7H, m), 3.88 - 4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br. s), 8.40 - 8.50 (1H, m), 11.20 - 11.50 (1H, m), 11.85 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 545 ( $M+H^+$ )。

$[\alpha]^{25}_D = -53.4^\circ$  ( $c=0.52$ , メタノール)。

[実施例172] N-[(3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-3-イル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例169と同様にして、参考例223で得た化合物から、標題化合物を得た。

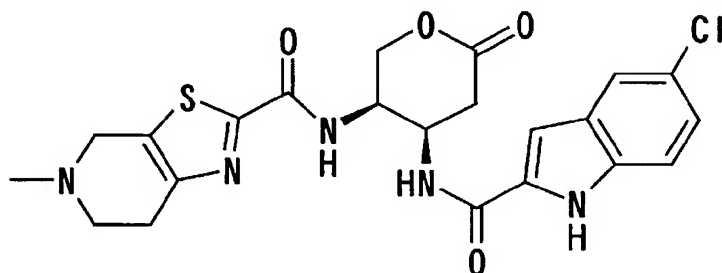
融点：213 - 230℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45 - 1.56 (0.5H, m), 1.61 - 1.70 (0.5H, m), 1.89 - 2.00 (1H, m), 2.05

(3H, s), 2.45–2.67 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.00–3.21 (4H, m), 3.32–3.56 (7H, m), 3.78–3.89 (2H, m), 4.00–4.24 (2H, m), 4.26–4.43 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.13 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J=9.8$  Hz), 10.80–10.90 (1H, m), 11.72 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 545 ( $M+H^+$ ).

$[\alpha]_D^{25} = -100.3^\circ$  ( $c=0.51$ , メタノール).

[実施例173] N-( (3R, 4R) -4- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } -6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



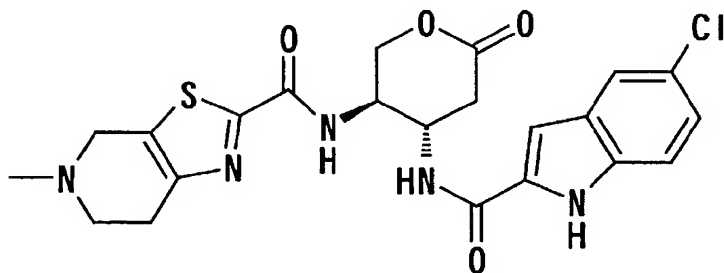
参考例176で得た低極性化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.01–3.23 (1H, m), 3.24–3.56 (5H, m), 3.62–3.67 (1H, m), 4.21–4.44 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.22 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.

4.0–8.50 (1H, m), 11.34–11.56 (1H, m), 11.82 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 488 ( $M+H^+$ ).

[実施例174] N-( (3R, 4S)-4-{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



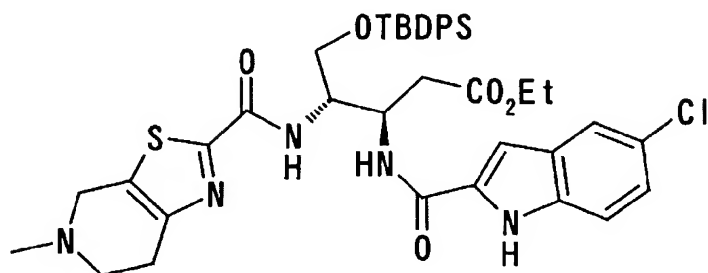
参考例176で得た高極性化合物と参考例10で得た化合物から、実施例169と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.41–2.56 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.23–3.41 (2H, m), 3.43–3.50 (2H, m), 3.56–3.67 (2H, m), 4.37 (1H, dd,  $J=13.9, 7.1\text{ Hz}$ ), 4.40–4.50 (1H, m), 4.56–4.78 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.42–11.53 (1H, m), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 488 ( $M+H^+$ ).

[実施例175] (3R, 4S)-5-{ [tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}-3-{ [(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]ア

ミノ} - 4 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル

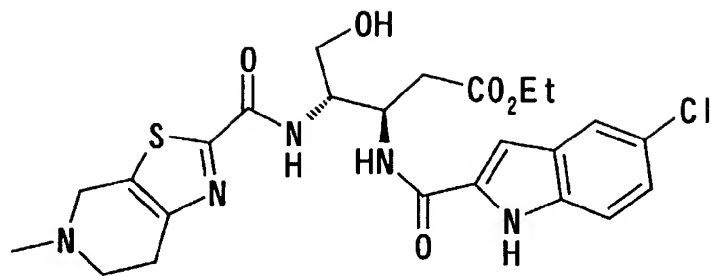


参考例 225 で得た化合物から、実施例 169 と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.09 (9H, s), 1.21 (3H, t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 2.65 (1H, dd,  $J = 15.9, 5.4 \text{ Hz}$ ), 2.67–2.90 (5H, m), 3.60 (1H, d,  $J = 14.9 \text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J = 14.9 \text{ Hz}$ ), 3.78–3.91 (2H, m), 4.00–4.21 (2H, m), 4.43–4.50 (1H, m), 4.78–4.89 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.32–7.52 (m, 7H), 7.63–7.74 (6H, m), 7.89–8.01 (1H, m), 9.18 (1H, s).

[実施例 176] (3R, 4S) - 3 - { [ (5-クロロインドール 2-イル) カルボニル] アミノ} - 5-ヒドロキシ-4 - { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} 吉草酸 エチル エステル

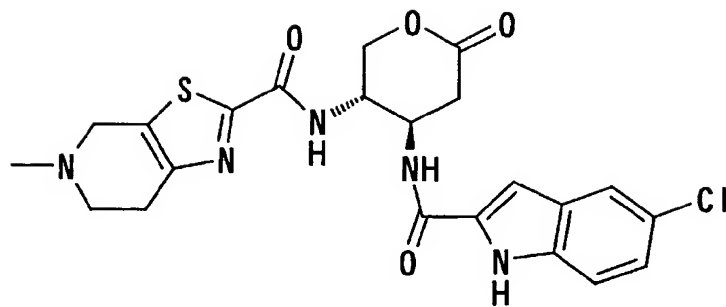




実施例 175 で得た化合物 (0.54 g)、ピリジン (4.0 ml)、およびテトラヒドロフラン (10 ml) からなる混合溶液に、氷冷下フッ化水素・ピリジン (0.4 ml) を滴下した後、反応液を徐々に室温に戻しながら 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝9：1) にて精製し、標題化合物 (0.31 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.49 (3H, s), 2.67–2.90 (6H, m), 3.62–3.74 (3H, m), 3.78–3.94 (1H, m), 4.00–4.20 (2H, m), 4.30–4.40 (1H, m), 4.80–4.89 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.29 (1H, s)

[実施例 177] N-((3S, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-6-オキソテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

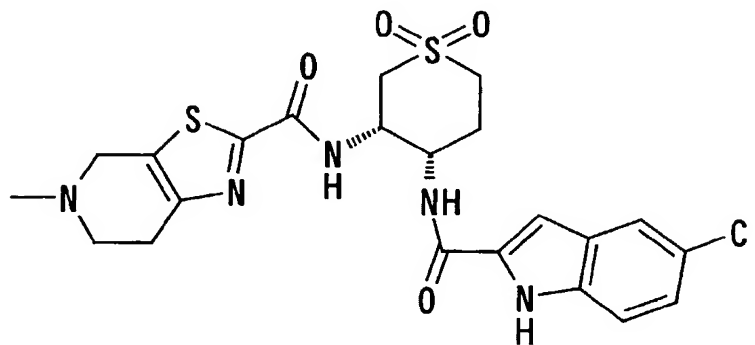


実施例 176 で得た化合物 (0.31 g) に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加え、4 時間加熱還流した。反応液を濃縮、得られた残渣をジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物 (0.23 g) を得た。

融点：221–238℃ (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR および MS：鏡像体である実施例 174 と一致。

[実施例 178] N-((3R\*, 4R\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



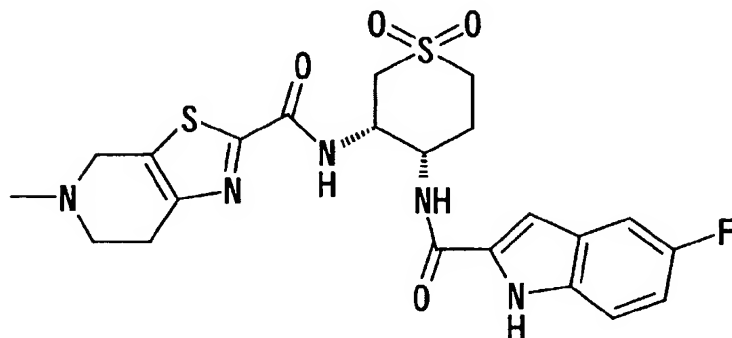
参考例 227 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：241–244℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, br), 2.30–2.34 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.10–3.18 (2H, m), 3.41 (4H, br), 3.68 (2H, br), 4.44 (1H, br), 4.63–4.78 (3H, m), 7.16–7.18 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, br), 8.94 (1H, br), 11.82 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例 179] N-((3R\*, 4R\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 227 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

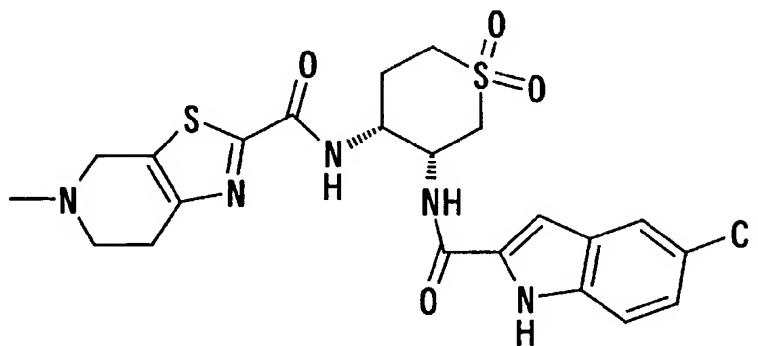
融点: 243–245°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.14 (1H, br), 2.30–2.33 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.51 (4H, br), 3.63 (2H, br), 4.63 (3H, br), 4.78 (

1H, br), 7.01–7.05 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.37–7.44 (2H, m), 8.36 (1H, br), 8.93 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 11.72 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 506 ( $M+H^+$ ).

[実施例180] N-((3R\*, 4R\*)-3-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



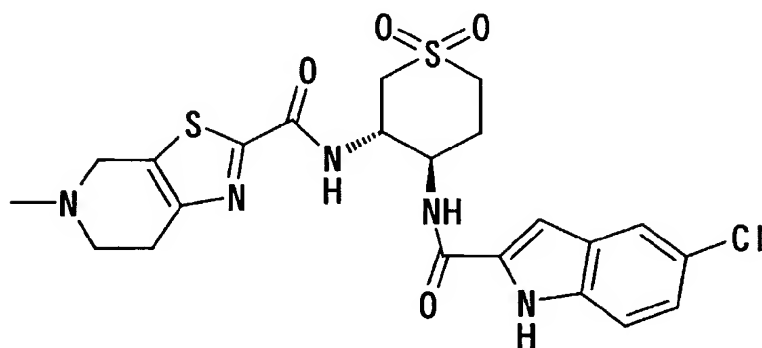
参考例229で得た化合物と参考例10で得た化合物から、実施例91と同様にして、標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点: 242–247℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (1H, br), 2.45 (1H, br), 2.93 (3H, s), 3.13 (2H, br), 3.26 (4H, br), 3.69 (2H, br), 4.45 (1H, br), 4.65–4.77 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=8.7, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.35–8.40 (1H, m), 9.04 (1H, br), 11.86 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例 181] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 231 で得た化合物と 5-クロロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

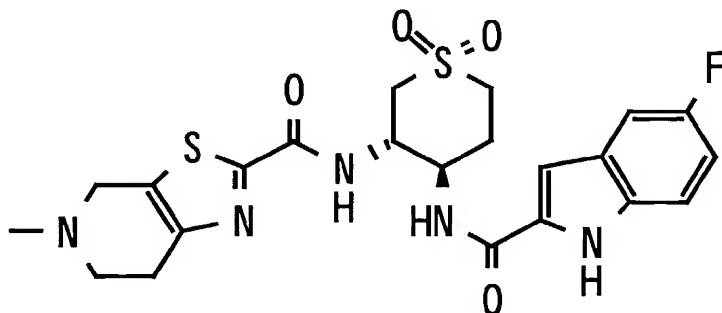
融点：244-249℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.17-2.27 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.09 (1H, br), 3.18-3.21 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.60-3.67 (3H, m), 4.41-4.49 (2H, m), 4.54-4.59 (2H, m), 7.04 (1H, s), 7.09-7.13 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 8.52-8.56 (1H, m), 8.83-8.85 (1H, m), 11.65 (1H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  : 522 ( $M+H^+$ ).

[実施例 182] N-((3R\*, 4S\*)-4-{[(5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオ

ピラン-3-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



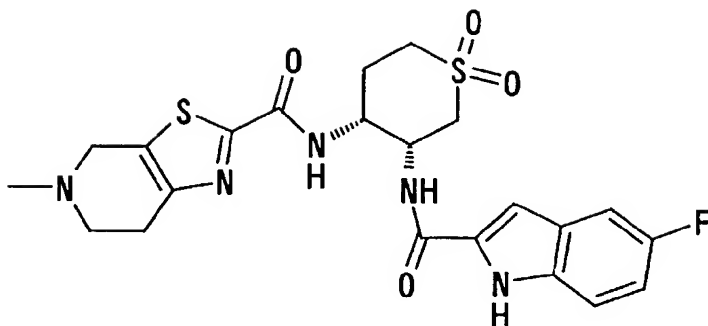
参考例 231 で得た化合物と 5-フルオロインドール-2-カルボン酸から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：236-241℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.20-2.24 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.07 (1H, br), 3.19-3.22 (2H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 4.43-4.58 (5H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.32-7.38 (2H, m), 8.50 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 11.59 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 506 ( $M+H^+$ ).

[実施例 183] N-( (3R\*, 4R\*) -3- { [(5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1-チオピラン-4-イル)-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



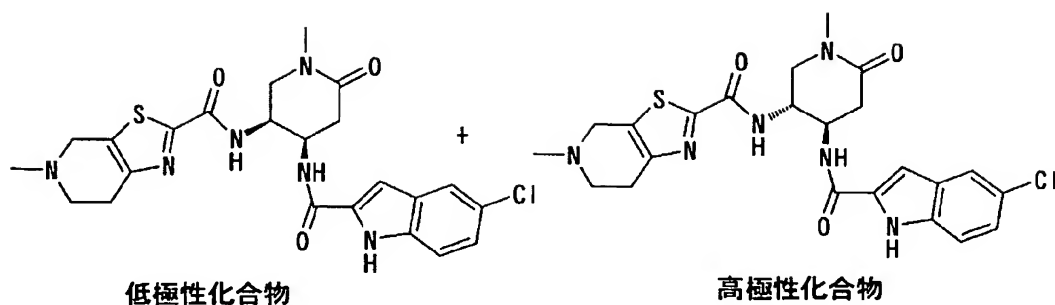
参考例 233 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、実施例 91 と同様にして標題化合物の遊離塩基を得た。この遊離塩基を塩酸エタノール溶液で処理し、標題化合物を得た。

融点：244－249℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.12－2.18 (1H, m), 2.50 (1H, br), 2.92 (3H, s), 3.17 (3H, br), 3.50－3.61 (5H, m), 4.45 (1H, br), 4.62－4.78 (3H, m), 6.98－7.03 (2H, m), 7.36－7.42 (2H, m), 8.30 (1H, br), 9.00 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.74 (1H, s)。

MS (ESI)  $m/z$  : 506 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

[実施例 184] N-((3S, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (低極性化合物) および N-((3R, 4R)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-メチル-6-オキソピペリジン-3-イル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド (高極性化合物)



参考例 2 3 6 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から、実施例 1 6 9 と同様にして標題化合物を得た。

低極性化合物：

融点：189－203℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.52 (3H, s), 2.59 (1H, q,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 2.71－2.78 (2H, m), 2.89－3.00 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.12 (1H, dd,  $J=17.6, 5.4\text{ Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=12.7, 5.1\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.83 (1H, dd,  $J=12.7, 3.9\text{ Hz}$ ), 4.55－4.67 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 9.43 (1H, s)。

MS (FAB)  $m/z$  : 501 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

高極性化合物：

融点：183－195℃（分解）。

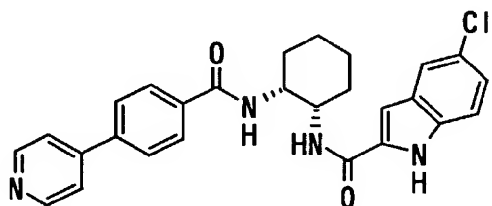
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 2.41－2.50 (1H, m), 2.62－2.73 (3H, m), 2.75－2.81 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.21－3.32 (2H, m), 3.34－3.



5.0 (2H, m), 3.55 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 3.63 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 4.30–4.40 (0.5H, m), 4.50–4.60 (0.5H, m), 7.04 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 11.74 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 501 ( $M+H^+$ ).

[実施例185] 5-クロロ-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



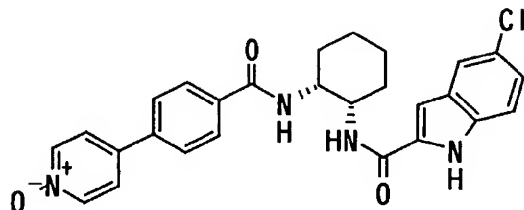
実施例2と同様の方法で参考例71で得た化合物と参考例237で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 4.24–4.39 (2H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.06 (4H, s), 8.18 (1H,  $J=7.3$  Hz), 8.34–8.42 (3H, m), 8.94 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 11.91 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 473 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例186] 4-(4-{[(1R\*, 2S\*)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル

ル} フェニル) ピリジン N-オキシド

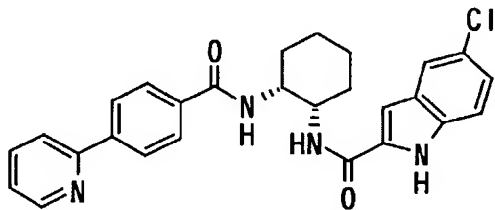


実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と参考例 240 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.52 (2H, m), 1.60–1.80 (4H, m), 1.88–2.00 (2H, m), 4.21–4.36 (2H, m), 7.12–7.18 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 7.80–7.87 (4H, m), 7.91 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.27 (2H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 489 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 187] 5-クロロ-N-((1R\*, 2S\*)-2-{[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



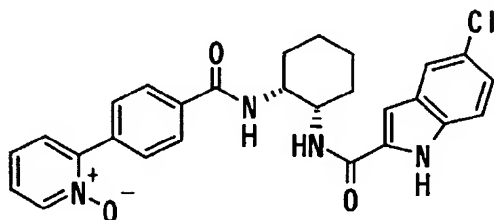
実施例 2 と同様の方法で、参考例 71 で得た化合物と 4-(2-ピリジル)安息香酸 (特開 2000-119253) から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.39–1.51 (2H, m), 1.60

−1. 80 (4H, m), 1. 89−2. 00 (2H, m), 4. 24−4. 38 (2H, m), 7. 12−7. 16 (2H, m), 7. 36−7. 39 (1H, m), 7. 42 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 66 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 87−7. 90 (1H, m), 7. 92 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 98−8. 11 (3H, m), 8. 15 (2H, d, J=8. 3 Hz), 8. 69 (1H, d, J=4. 6 Hz), 11. 80 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例188] 2−(4−{[(1R\*, 2S\*)−2−{[(5−クロロインドール−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)アミノ]カルボニル}フェニル)ピリジン N−オキシド



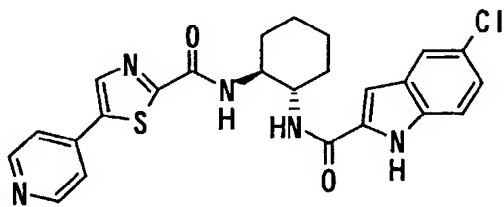
実施例2と同様の方法で、参考例71で得た化合物と参考例241で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 39−1. 51 (2H, m), 1. 60−1. 79 (4H, m), 1. 89−2. 00 (2H, m), 4. 23−4. 37 (2H, m), 7. 12−7. 17 (2H, m), 7. 39−7. 43 (3H, m), 7. 61−7. 64 (1H, m), 7. 67 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 89 (4H, s), 8. 00−8. 06 (1H, m), 8. 08−8. 02 (1H, m), 8. 32−8. 35 (1H, m), 11. 79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 489 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例189] 5−クロロ−N−[(1R\*, 2R\*)−2−({[5−(4−ピリジン−2−イル)チアゾール−2−イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキ

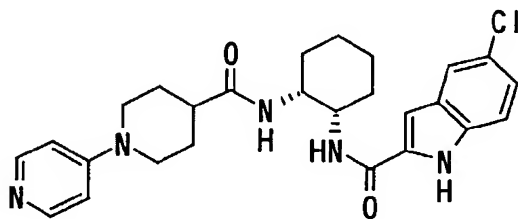
シル] インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例2と同様の方法で、参考例69で得た化合物と5-(4-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩（特開2000-143623）から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44 (2H, br. s), 1.65 (4H, br. s), 1.85–2.06 (2H, m), 4.23 (1H, br. s), 4.30 (1H, br. s), 7.14–7.23 (2H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.04–8.13 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.75–8.87 (3H, m), 11.83 (1H, s).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 480 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例190] 5-クロロ-N-[(1R\*, 2S\*)-2-({[1-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル]インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



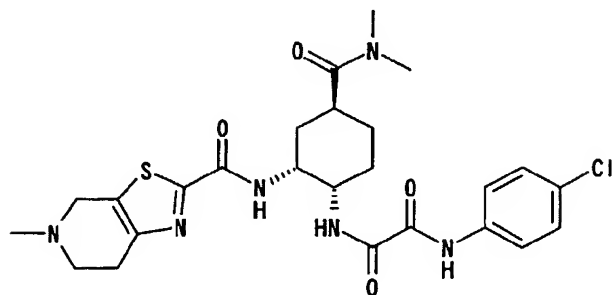
1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-カルボン酸(Tetrahedron,

1998年, 44巻, 7095頁) (206mg) を塩化メチレン (50ml) に懸濁し、氷冷下で塩化チオニル (144 $\mu$ l) を加え30分攪拌した。反応液にトリエチルアミン (969 $\mu$ l) を加えた後、参考例71で得た化合物 (328mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに水を加えた後、溶液を減圧下で濃縮して析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (310mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–2.00 (10H, m), 2.74 (1H, br. s), 3.18 (2H, q,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 4.03 (1H, br. s), 4.10–4.25 (3H, m), 7.15–7.55 (4H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.20–8.35 (3H, m), 11.91 (1H, s), 13.47 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 480 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例191]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



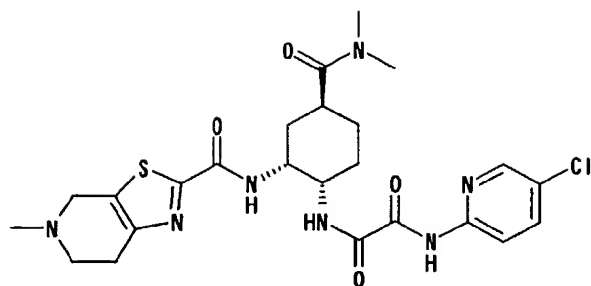
参考例242で得た化合物 (288mg) をテトラヒドロフラン (8.0ml) に溶解し、水酸化リチウム (46mg)、水 (1.0ml) を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2-(4-クロロアニリノ)

ー 2 - オキソ酢酸 リチウム塩の粗生成物 (292 mg) を無色固体として得た。この粗生成物および参考例 253 で得た化合物を N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (164 mg) と 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩 (251 mg) を加え、室温で 64.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 47 : 3) で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.52 ml) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取し、標題化合物 (245 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45 - 1.55 (1H, m), 1.60 - 1.80 (3H, m), 1.95 - 2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80 - 3.00 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10 - 3.40 (2H, m), 3.40 - 3.80 (2H, m), 3.95 - 4.05 (1H, m), 4.40 - 4.80 (3H, m), 7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.00 - 9.10 (1H, br), 10.81 (1H, s), 11.45 - 11.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 547 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 192]  $\text{N}^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $\text{N}^2$  - ( (1S, 2R, 4S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチルー 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



参考例 243 で得た化合物 (240 mg) をテトラヒドロフラン (8.0 ml) に溶解し、水酸化リチウム (41 mg) と水 (1.0 ml) を順次加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩 (249 mg) を得た。

一方、参考例 252 で得た化合物 (293 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、N-{(1R, 2S, 5S)-2-アミノ-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミドの粗生成物 (259 mg) を得た。

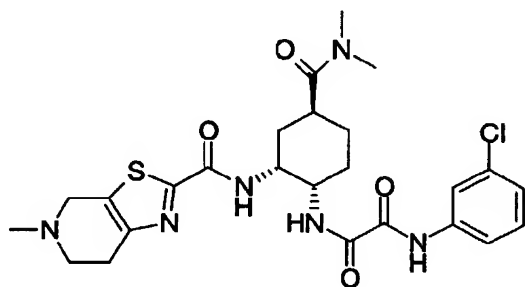
この粗生成物 (259 mg) と上記のリチウム塩 (249 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に加え、さらに 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (166 mg) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (235 mg) を加えて、室温で 63.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=93：7) で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.855 ml) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加えて、生じた沈殿をろ取

し、標題化合物（209mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.57 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.13 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10–3.40 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.37–4.80 (3H, m), 7.90–8.10 (2H, m), 8.45 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 9.10–9.30 (1H, br), 10.26 (1H, s), 11.30–11.60 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例193]  $\text{N}^1$ -(3-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



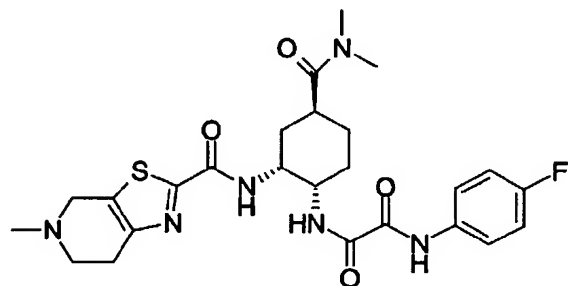
参考例270で得た化合物（222mg）と3-クロロアニリン（63 $\mu$ l）をN,N-ジメチルホルムアミド（10ml）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（68mg）、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（144mg）を加え、室温で40時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減



圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝30：1）で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液（0.50ml）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（174mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.62 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.98–2.20 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.88–3.10 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15–3.40 (2H, m), 3.40–3.90 (2H, m), 3.95–4.10 (1H, m), 4.40–4.80 (3H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=9.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.92–8.05 (1H, m), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.95–9.20 (1H, br), 10.87 (1H, s), 11.25–11.45 (1H, br).

〔実施例194〕  $\text{N}^1$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)– $\text{N}^2$ –(4–フルオロフェニル)エタンジアミド 塩酸塩



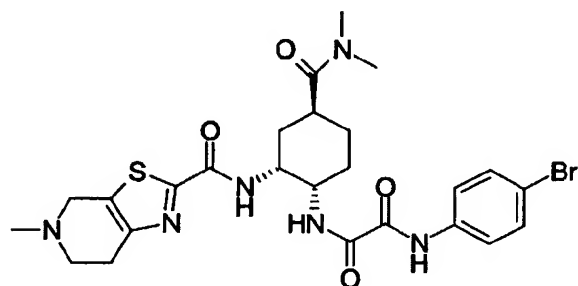
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例254で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–2.13 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.12–3.82 (7H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.38–4.46 (1H, m), 4.35–4.75 (1H, m), 7.11–7.21 (2H, m), 7.72–7.84 (2H, m), 8.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.93–9.02 (1H, m), 10.70 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 531 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例195]  $N^1$ -(4-ブロモフェニル)- $N^2$ -((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

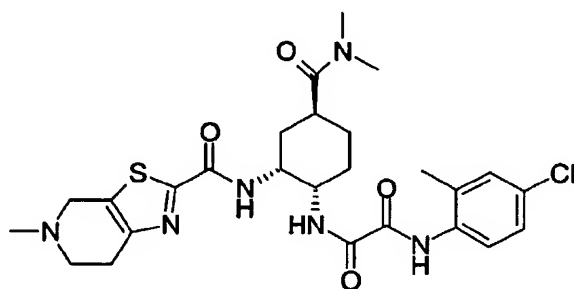


参考例255で得た化合物(152mg)をテトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(1.20ml)、メタノール(5.0ml)を順次加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレン(10ml)と1規定塩酸(2.0ml)を加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムにより乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、2-(4-ブロモアニリノ)-2-オキソ酢酸の粗生成物を無色固体として得た。この粗生成物および参考例253で得た化合物(280mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物

(90 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(226 mg)を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=97:3)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(191  $\mu$ l)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(103 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.43-1.57 (1H, m), 1.59-1.80 (3H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.84-2.98 (7H, m), 3.18 (2H, br. s), 3.39-3.72 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.20-4.80 (3H, m), 7.53 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.97-9.09 (1H, m), 10.82 (1H, s), 11.11 (1H, br. s).  
 $\text{MS (FAB) } m/z$ : 591 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例196]  $\text{N}^1$ -(4-クロロ-2-メチルフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

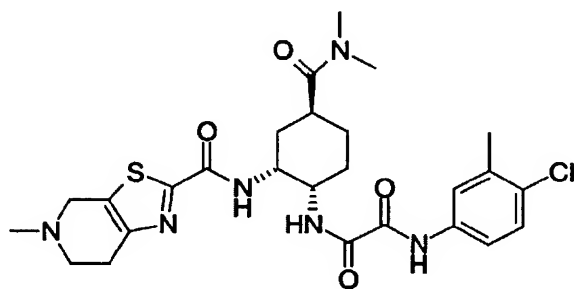


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 256 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.80–3.00 (7H, m), 3.31 (2H, br. s), 3.40–3.70 (2H, br), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.70 (3H, m), 7.20–7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 9.00–9.15 (1H, br), 10.19 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 197]  $N^1$ -(4-クロロ-3-メチルフェニル)- $N^2$ -(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



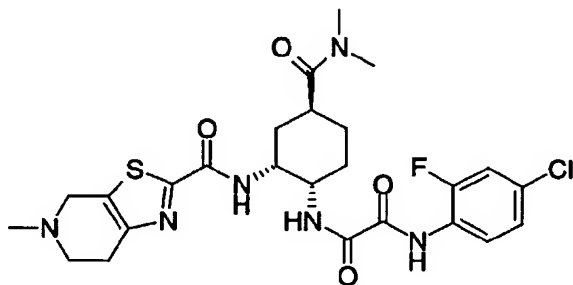
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 257 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68

− 1. 80 (3H, m), 1. 98−2. 09 (2H, m), 2. 29 (3H, s), 2. 79 (3H, s), 2. 80−3. 00 (1H, m), 2. 95 (6H, s), 3. 17−3. 19 (3H, m), 3. 40−3. 80 (1H, m), 3. 93−4. 02 (1H, m), 4. 44−4. 56 (3H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 65 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 74 (1H, s), 8. 75 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 96 (1H, d, J=8. 0Hz), 10. 69 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 561 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例198] N<sup>1</sup>−(4−クロロ−2−フルオロフェニル)−N<sup>2</sup>−((1S, 2R, 4S)−4−[(ジメチルアミノ)カルボニル]−2−{[(5−メチル−4, 5, 6, 7−テトラヒドロチアゾロ[5, 4−c]ピリジン−2−イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



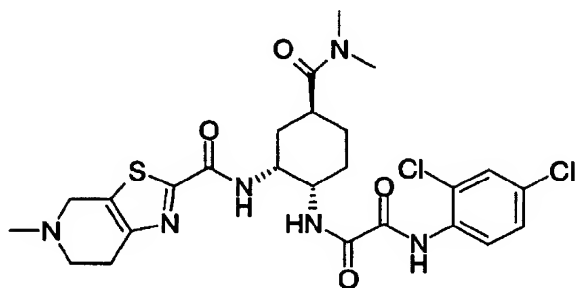
実施例191に記載された方法と同様にして、参考例258で得た化合物を加水分解し、参考例253で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 40−1. 55 (1H, m), 1. 58−1. 80 (3H, m), 1. 95−2. 12 (2H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 80−3. 00 (1H, m), 2. 91 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 3. 10−3. 40 (2H, m), 3. 40−3. 80 (2H, m), 3. 95−4. 05 (1H, m), 4. 30−4. 80 (3H, m), 7. 29

(1H, d, J=8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J=10.3, 2.0 Hz), 7.61 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.72 (1H, d, J=6.8 Hz), 9.00-9.20 (1H, br), 10.38 (1H, s), 11.20-11.45 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 565 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例199] N<sup>1</sup>-(2,4-ジクロロフェニル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



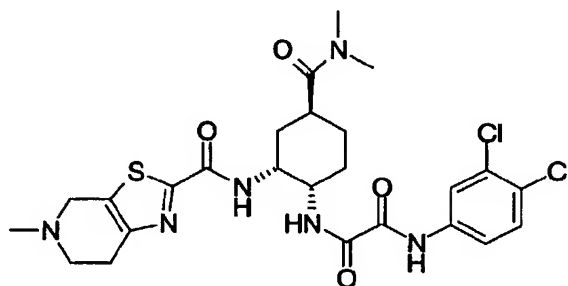
参考例270で得た化合物(300mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、2,4-ジクロロアニリン(165mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(260mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(91mg)を加え、室温で2日間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=47:3)により精製し、標題化合物の遊離塩基を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1規定塩酸エタノール溶液(108μl)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取した。これをジエチルエーテルで洗浄し、

標題化合物（60mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.77 (4H, m), 2.03–2.12 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.96 (7H, m), 3.25 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.98–4.04 (1H, m), 4.40–4.43 (1H, m), 4.45 (1H, br. s), 4.69 (1H, br. s), 7.48 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, br. s), 10.25 (1H, s), 11.55 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例200]  $\text{N}^1$ -(3,4-ジクロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド



3,4-ジクロロアニリン（1.62g）を塩化メチレン（20ml）に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン（1.67ml）、クロロオキシ酢酸メチルエステル（1.01ml）を順次加え、室温で21時間攪拌した。反応液に水と塩化メチレンを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣を

エタノール（50 ml）に溶解し、水（25 ml）、水酸化リチウム1水和物（629 mg）を順次加え、室温で12.5時間攪拌した。さらに水酸化リチウム1水和物（629 mg）を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮乾固した。残渣に水とジエチルエーテルを加えて分液した後、水層に塩酸を加え酸性とした。生じた固体を濾取することにより2-（3,4-ジクロロアニリノ）-2-オキソ酢酸の粗生成物（1.62 g）を無色固体として得た。この粗生成物（191 mg）および参考例253で得た化合物（250 mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（10 ml）に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物（110 mg）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩（157 mg）を加え、室温で67時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸 エチル エステルを加えて分液した後、水層を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=95：5）で精製し、標題化合物（154 mg）を得た。

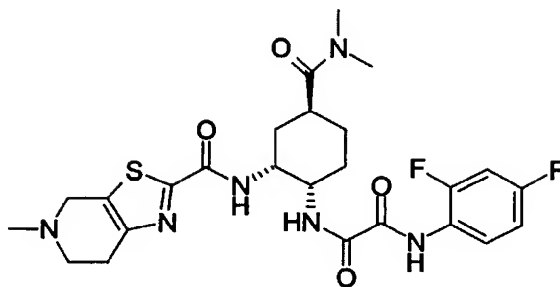
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.77–1.88 (1H, m), 1.91–1.95 (1H, m), 2.05–2.10 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.77–2.99 (6H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.74 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.08–4.13 (1H, m), 4.69–4.72 (1H, m), 7.40 (2H, s), 7.41 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.27 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 581 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例201]  $\text{N}^1$ -（2,4-ジフルオロフェニル）- $\text{N}^2$ -（（1S,2R,4S）-4-〔（ジメチルアミノ）カルボニル〕-2-〔〔（5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ〔5,4-c〕ピリジン-2-イル）カルボ



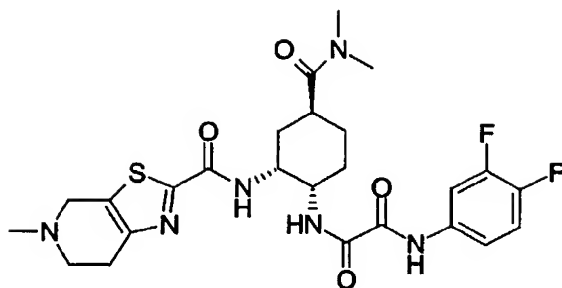
ニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド



実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 259 で得た化合物を加水分解した後、参考例 253 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55–1.62 (1H, m), 1.67–1.98 (2H, m), 2.01–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.77–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.65–3.78 (2H, m), 4.06–4.15 (1H, m), 4.66–4.73 (1H, m), 6.85–6.94 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.22–8.29 (1H, m), 9.36 (1H, br).

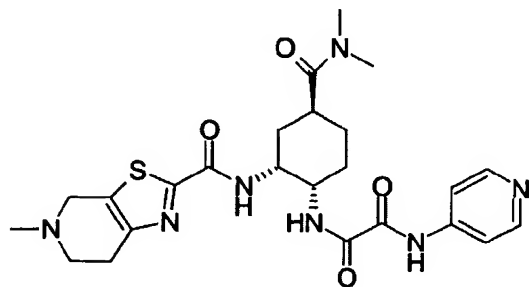
[実施例 202]  $\text{N}^1$ -(3,4-ジフルオロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド



実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 260 で得た化合物を加水分解した後、参考例 253 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56–1.73 (1H, m), 1.77–1.99 (2H, m), 2.00–2.18 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–3.00 (4H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.64–3.79 (2H, m), 4.05–4.14 (1H, m), 4.68–4.75 (1H, m), 7.09–7.21 (2H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, ddd,  $J=12.0, 7.1, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.22 (1H, br).

[実施例 203]  $\text{N}^1$ -( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - $\text{N}^2$ -(ピリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

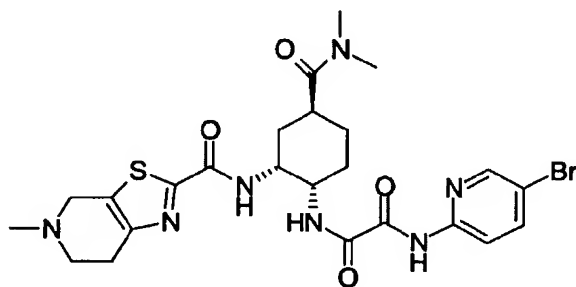


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 261 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–2.10 (6H, m), 2.77 (3H, s), 2.927 (3H, s), 2.933 (3H, s), 3.05–4.20 (8H, m), 4.40–4.55 (1H, m), 8.27 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.71 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 9.10–9.30 (1H, br), 11.81 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 514 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 204]  $\text{N}^1$ -(5-ブロモピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



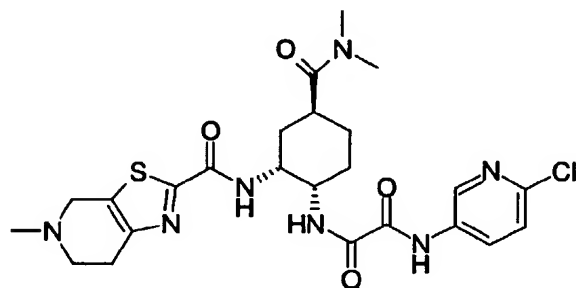
実施例 195 に記載された方法と同様にして、参考例 262 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.43–1.57 (1H, m), 1.61–1.81 (3H, m), 1.98–2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, s), 2.89–3.01 (4H, m), 3.18 (2

H, br. s), 3.50 (2H, br. s), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.62 (3H, m), 7.97 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.12 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 9.18 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 10.25 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 592 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例205] N<sup>1</sup>-(6-クロロピリジン-3-イル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



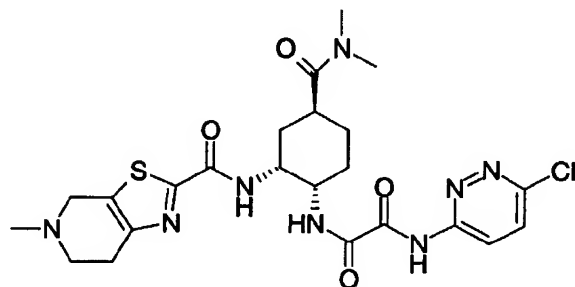
粗生成物である参考例263で得た化合物(200mg)をメタノール(10ml)に溶かし、50℃に加熱し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えて5分間攪拌した。ここに1規定塩酸水溶液を加えてpHを弱酸性に調節し、溶媒を減圧下で留去して、2-[(2-クロロピリジン-5-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸を含む残渣を得た。この残渣と参考例253で得た化合物(250mg)にN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)を加え、さらに1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(328mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(46mg)を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を

減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝４：３）により精製し、標題化合物の遊離塩基を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、１規定塩酸エタノール溶液（８６２μｌ）を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、酢酸 エチル エステル、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取し、酢酸 エチル エステルで洗浄することで標題化合物（２２９ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : １．４６－１．７５（４Ｈ，ｍ），１．９９－２．０９（２Ｈ，ｍ），２．７９（３Ｈ，ｓ），２．９２－２．９５（７Ｈ，ｍ），３．１２－３．５３（３Ｈ，ｍ），３．７０（１Ｈ，ｂｒ．ｓ），３．９９－４．０６（１Ｈ，ｍ），４．４４（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），４．６９，４．７３（１Ｈ，ｅａｃｈ ｓ），７．５３（１Ｈ，ｄ， $J=8.5\text{Hz}$ ），８．２３－８．２５（１Ｈ，ｍ），８．７２－８．７７（１Ｈ，ｍ），８．８５（１Ｈ，ｓ），９．０７，９．１６（１Ｈ，ｅａｃｈ ｄ， $J=8.1\text{Hz}$ ），１１．０９（１Ｈ，ｄ， $J=8.1\text{Hz}$ ），１１．７８（１Ｈ，ｂｒ．ｓ）。

$\text{MS (FAB)} m/z$ : ５４８ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

〔実施例２０６〕  $\text{N}^1$ －（６－クロロピリダジン－３－イル）－ $\text{N}^2$ －（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－〔（ジメチルアミノ）カルボニル］－２－〔〔（５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロチアゾロ〔５，４－ｃ〕ピリジン－２－イル）カルボニル］アミノ〕シクロヘキシル）エタンジアミド 塩酸塩

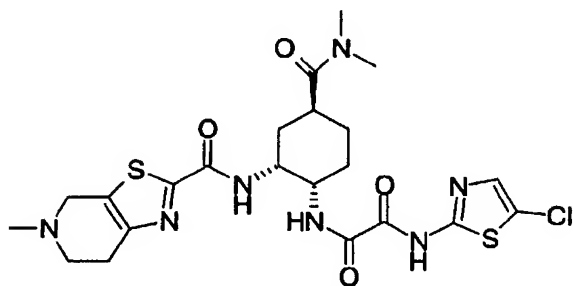


実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 264 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44–1.57 (1H, m), 1.62–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.86 (3H, br. s), 2.94 (3H, s), 2.95–3.01 (1H, m), 3.14–3.23 (2H, m), 3.45–3.63 (2H, m), 3.96–4.08 (1H, m), 4.40–4.60 (3H, m), 7.97 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.06 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 207]  $N^1$ –(5–クロロチアゾール–2–イル)– $N^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



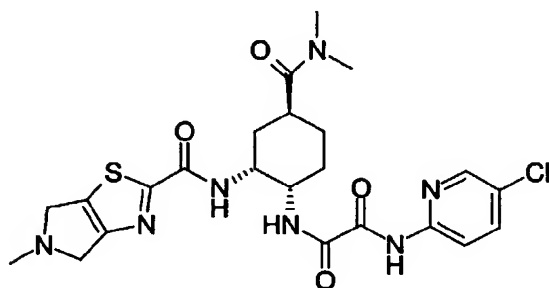
実施例 191 に記載された方法と同様にして、参考例 265 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–2.10 (6H, m), 2.77

(3 H, s), 2.92 (3 H, s), 2.93 (3 H, s), 3.05–4.23 (8 H, m), 4.32–4.80 (2 H, m), 7.59 (1 H, s), 8.63 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 9.14 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 554 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例208] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

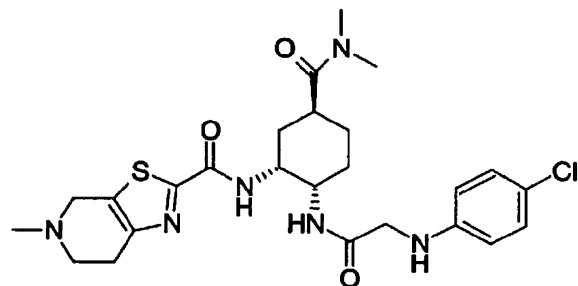


参考例266で得た化合物(210mg)と参考例272で得た化合物(350mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(15ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(205mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(290mg)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製した。得られた淡黄色固体を塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(0.46ml)を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物(248mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.50 (1H, m), 1.69–1.76 (3H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.05 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.49–4.62 (6H, m), 7.98–8.03 (2H, m), 8.45 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 9.10 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.30 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例209] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロアニリノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



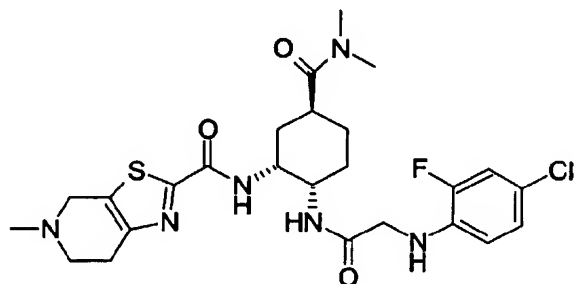
参考例267で得た化合物(2.3g)をエタノール(10ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(20ml)を加えた後、水で希釈後、30分間攪拌した。析出した不溶物を濾取し、2-(4-クロロアニリノ)酢酸(1.05g)を無色固体として得た。この固体および参考例253で得た化合物(0.25g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(0.11g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(0.23g)を加え、室温で4日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽



和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝97：3）で精製した。得られた淡黄色固体をエタノールに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液を加え、溶媒を減圧下で留去した。残渣にメタノール、ジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、標題化合物（0.15 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.41 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.82–1.95 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.99–3.10 (1H, m), 3.10–3.22 (2H, m), 3.42–3.60 (2H, m), 3.60–3.77 (2H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 4.35–4.48 (2H, m), 4.68–4.80 (1H, m), 6.40 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 6.44 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 7.70–7.89 (1H, m), 8.35–8.42 (1H, m), 11.05–11.38 (1H, m).

[実施例210] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロアニリノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

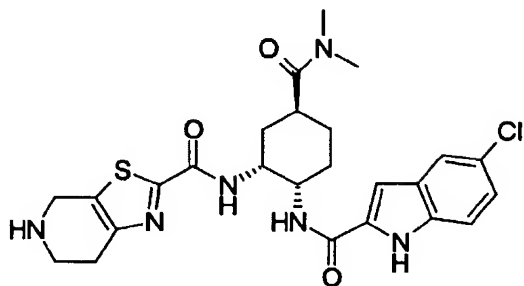


実施例209に記載された方法と同様にして、参考例268で得た化合物を加

水分解し、参考例 2 5 3 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 3 5 – 1. 4 2 (1H, m) , 1. 5 5 – 1. 7 8 (3H, m) , 1. 8 0 – 2. 0 0 (2H, m) , 2. 7 6 (3H, s) , 2. 9 2 (3H, s) , 2. 9 4 (3H, s) , 2. 9 9 – 3. 1 0 (1H, m) , 3. 1 0 – 3. 2 2 (2H, m) , 3. 4 2 – 3. 6 0 (2H, m) , 3. 6 0 – 3. 7 7 (2H, m) , 3. 8 5 – 4. 0 0 (1H, m) , 4. 3 3 – 4. 4 8 (2H, m) , 4. 6 5 – 4. 8 0 (1H, m) , 6. 4 1 (1H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 6. 7 3 (1H, dt,  $J=8.8, 1.2\text{ Hz}$ ) , 7. 0 8 (1H, dd,  $J=11.7, 1.2\text{ Hz}$ ) , 7. 7 8 – 7. 9 2 (1H, m) , 8. 3 5 – 8. 4 2 (1H, m) , 11. 1 8 – 11. 5 0 (1H, m) .

[実施例 2 1 1] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



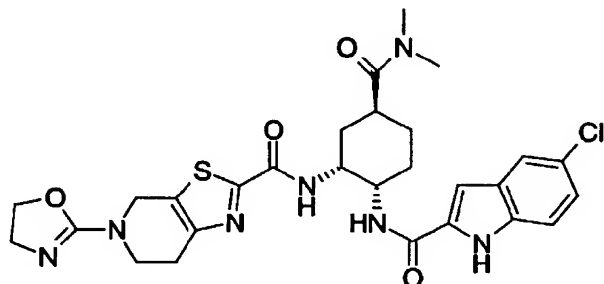
実施例 2 と同様の方法により参考例 4 3 2 で得た化合物と参考例 3 4 で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 4 5 – 1. 6 0 (1H, m) , 1. 7 0 – 2. 1 5 (6H, m) , 2. 8 0 (3H, s) , 2. 9 7 (3H, s) , 2. 9 5 – 3. 1 5 (2H, m) , 3. 3 5 – 3. 5 5 (2H, m) , 4. 0 5 – 4.

2.0 (1H, m), 4.46 (2H, s), 4.50–4.65 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.30–8.45 (1H, br), 9.30–9.50 (1H, br), 11.78 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 529 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 212] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド



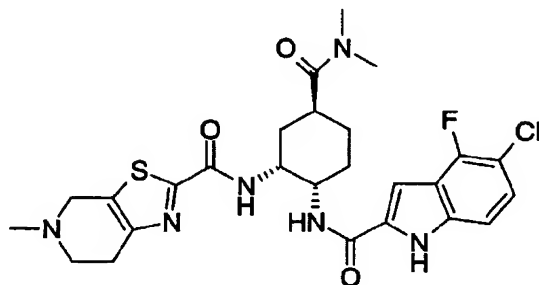
実施例 211 で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレンに懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えよく攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、トリエチルアミン (0.5 ml) およびブロモエチルイソシアネート (43  $\mu$ l) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=22:3) で精製し、標題化合物 (227 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–2.15 (4H, m), 2.15–2.40 (2H, m), 2.80–3.00 (1H, m), 2.97 (3H, s),

3. 11 (3H, s), 3. 70–3. 95 (4H, m), 4. 10–4. 30 (1H, m), 4. 30–4. 50 (2H, m), 4. 60–4. 70 (1H, m), 4. 74 (2H, s), 6. 85 (1H, s), 7. 21 (1H, dd,  $J = 8. 8, 2. 2 \text{ Hz}$ ), 7. 34 (1H, d,  $J = 8. 8 \text{ Hz}$ ), 7. 50 (1H, br. s), 7. 62 (1H, s), 7. 87 (1H, br. s), 9. 48 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 598 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 213] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



参考例 144 で得た化合物 (140 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、参考例 274 で得た化合物 (100 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (140 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (110 mg) を加えて室温で 18 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステルに分配し、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン=1:19) で精製し、(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-4-フルオロインドール

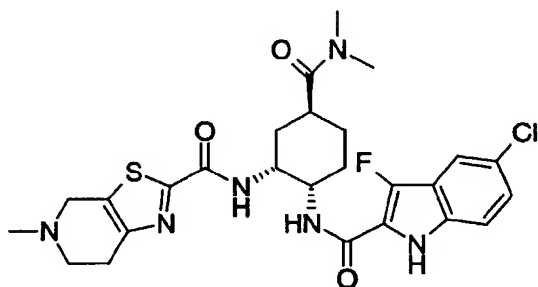
ルー 2-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシルカルバミン酸 tert-ブチル エステル (260 mg) を得た。

上記の粉末を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (1.2 ml) を加えた。反応液を室温で 3.5 時間攪拌後、減圧下で溶媒を留去した。残さに塩化メチレン (10 ml) を加えて濃縮し、この操作を 3 回繰り返した後、残さを減圧下に乾燥して粗製の N-[(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル]-5-クロロ-4-フルオロインドール-2-カルボキサミドを得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (150 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (140 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (110 mg) を加えて室温で 18 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル-テトラヒドロフラン混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 塩化メチレン = 1:19) で精製し、標題化合物の遊離塩基 (270 mg) を得た。これを塩化メチレン (10 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.72 ml) を加えて室温で 30 分攪拌し、析出した結晶を濾取し、標題化合物 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.24-1.98 (6H, m), 2.33-3.33 (6H, m), 2.81 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.12 (1H, br. s), 4.30-4.70 (1H, m), 4.60 (1H, br. s), 7.21 (1H, s), 7.27 (2H, br. s), 8.37 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 12.11 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例214] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [ (5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

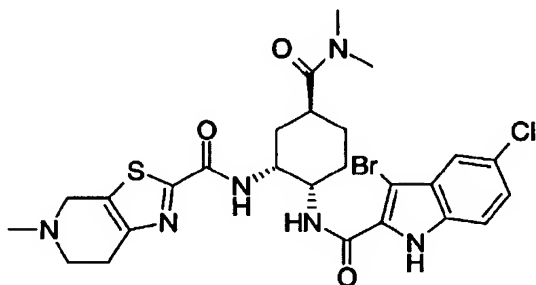


参考例279で得た化合物 (250 mg) を塩化メチレン (60 ml) に溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液 (1.3 ml) を加えた。反応液を室温で5.5時間攪拌後、さらに4規定塩酸ジオキサン溶液 (0.65 ml) を加え室温で1時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さに塩化メチレン (10 ml) を加え再び濃縮する操作を3回繰り返した。残さを減圧下に乾燥して得られた粗生成物をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、参考例10で得た化合物 (160 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (150 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物 (120 mg) を加えて室温で18時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、残さを水-酢酸 エチル エステル混液に分配して、水層を酢酸 エチル エステルで抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : 塩化メチレン = 2 : 23 → 1 : 9) で2度精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶解し、1規定塩酸エタノール溶液 (0.69 ml) を加えて室温で30分攪拌後、溶媒を留去した。残さを

メタノールに溶解し、ジエチルエーテルとヘキサンを加えて結晶化させ、これを濾取して標題化合物（230mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.56 (1H, m), 1.73–1.78 (3H, m), 1.94–2.02 (2H, m), 2.33–3.55 (6H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 4.17 (1H, br. s), 4.30–4.80 (1H, br), 4.62 (1H, br. s), 7.25 (1H, d,  $J=8.8$ , 1.7Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$ , 1.7Hz), 7.65 (1H, d,  $J=1.7$ Hz), 7.72 (1H, d,  $J=5.9$ Hz), 8.74 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 10.85–11.35 (1H, br), 11.71 (1H, s).  
MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【実施例215】 N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (3-ブromo-5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ] -5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



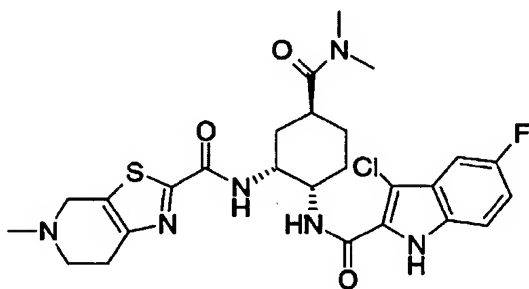
実施例214と同様の方法で、参考例282で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.51–2.01 (6H, m), 2.33–3.29 (7H, m), 2.81 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.20 (1H, br. s), 4.48 (1H, br), 4.

7.0-4.73 (1H, m), 7.29 (1H, dd,  $J=8.9, 1.8$  Hz), 7.45-7.49 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 12.31 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 622 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 216] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 284 で得た化合物から標題化合物を得た。

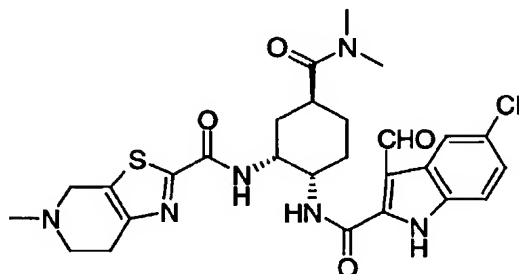
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.40-1.51 (1H, m), 1.75-2.00 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.10-3.21 (3H, m), 3.29-3.41 (4H, m), 4.11-4.21 (1H, m), 4.62-4.75 (1H, m), 7.14 (1H, dt,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 12.10 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 217] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロ-3-ホ



ルミルインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

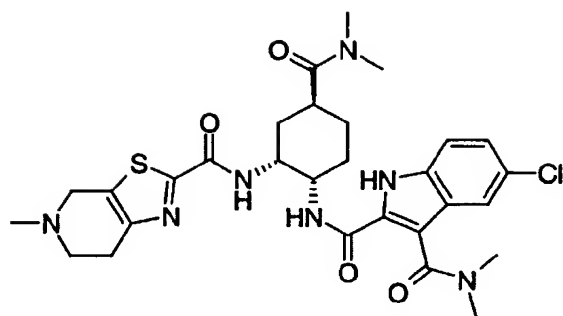


実施例5と同様の方法で、参考例253で得た化合物と参考例286で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.51 (1H, m), 1.75–1.89 (4H, m), 1.90–2.01 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.05–3.33 (3H, m), 3.60–3.71 (1H, m), 4.11–4.21 (1H, m), 4.32–4.44 (1H, m), 4.62–4.75 (2H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 9.92 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, t,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 13.00 (1H, d,  $J=6.4$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 571 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例218] 5-クロロ-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S) -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-N<sup>3</sup>, N<sup>3</sup>-ジメチルインドール-2,3-ジカルボキサミド 塩酸塩

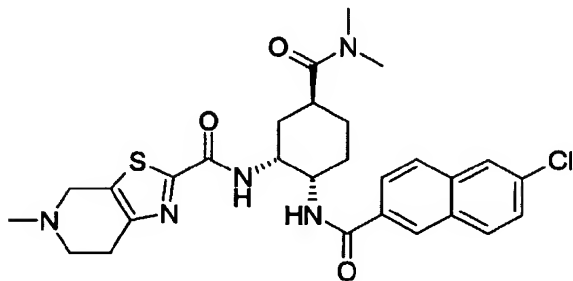


実施例 5 と同様の方法で、参考例 2 5 3 で得た化合物と参考例 2 8 9 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 40–1. 51 (1H, m), 1. 75–2. 01 (5H, m), 2. 78 (9H, s), 2. 93 (3H, s), 3. 01 (3H, s), 3. 10–3. 33 (3H, m), 3. 40–3. 50 (1H, m), 3. 65–3. 75 (1H, m), 4. 01–4. 09 (1H, m), 4. 32–4. 44 (1H, m), 4. 62–4. 75 (2H, m), 7. 25 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 40–7. 50 (2H, m), 8. 62 (1H, br), 9. 08 (1H, br), 12. 28 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 614 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 1 9] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - [ (6-クロロ-2-ナフトイル) アミノ] - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

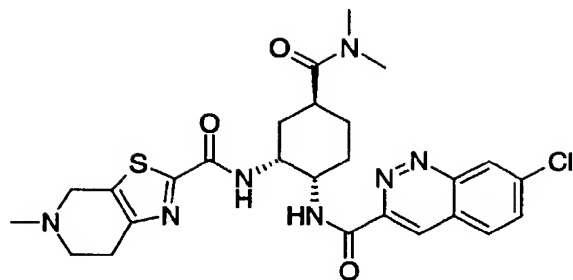


参考例 294 で得た化合物 (270 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール (10 ml) を加えて 90 分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 10 で得た化合物 (110 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (100 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (70 mg) を加えて室温にて 23 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して水を加え、酢酸 エチル エステルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1→10:1) で 2 回精製し、得られた遊離塩基をメタノールに溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.30 ml) を加えた。溶媒を減圧留去し、残さを酢酸 エチル エステルで洗浄して標題化合物 (130 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.00–3.22 (3H, m), 3.53 (2H, br), 4.10–4.20 (1H, m), 4.30–4.70 (3H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.43 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 554 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 220] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

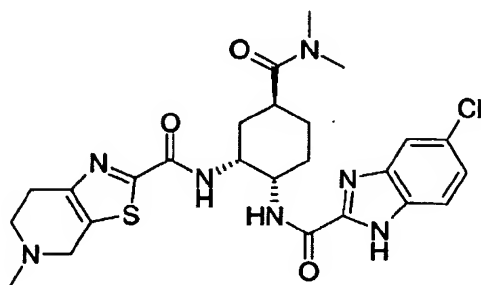


実施例 219 と同様の方法で、参考例 299 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50–1.65 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 2.05–2.15 (1H, m), 2.15–2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.85–3.05 (8H, m), 3.15–3.25 (2H, m), 3.40–3.80 (1H, m), 4.25–4.80 (4H, m), 8.02 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.53 (1H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 556 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 221] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (5-クロロベンズイミダゾール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

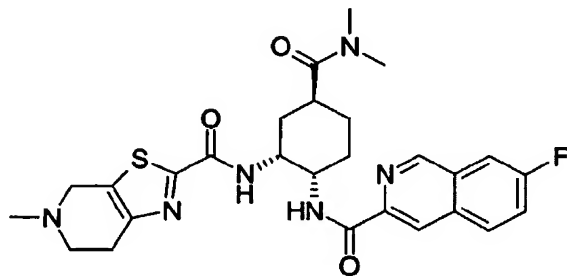


実施例 219 と同様の方法で、参考例 300 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.83 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.00–3.30 (3H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.10–4.75 (4H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.75–8.87 (1H, m), 9.09 (1H, dd,  $J=12.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 11.20–11.40 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 546 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 222] N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-7-フルオロイソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



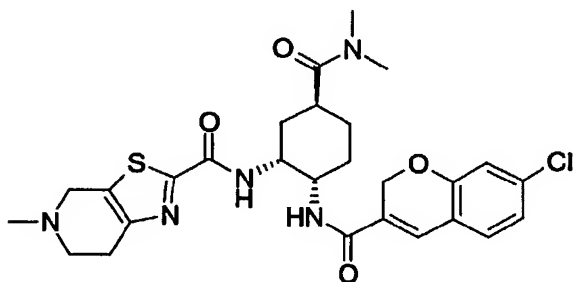
実施例 5 と同様の方法で、参考例 253 で得た化合物と参考例 304 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.50–1.60 (1H, m), 1.70–1.85 (3H, m), 1.95–2.05 (1H, m), 2.10–2.20 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.90–3.90 (5H, m), 2.93 (3H, s), 2.96 (3H, s), 4.10–4.75 (4H, m),

7. 75 – 7. 85 (1H, m), 8. 00 – 8. 05 (1H, m), 8. 30 – 8. 35 (1H, m), 8. 61 (1H, s), 8. 93 (2H, d, J = 7. 3 Hz), 9. 31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例223] N- {(1R, 2S, 5S) - 2 - { [(7-クロロ-2H-クロメン-3-イル) カルボニル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

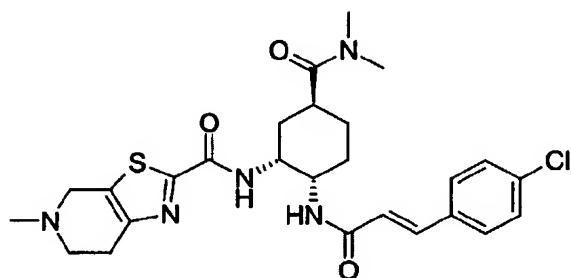


参考例252で得た化合物(220mg)をメタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(180mg)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下で濃縮した。残さをN, N-ジメチルホルムアミド(30ml)に溶解し、参考例306で得た化合物(108mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(78mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(196mg)を加え室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残さに塩化メチレンと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=100:3)により精製し、淡黄色泡状物質を得た。この泡状物質を塩化メチレン(2ml)に溶解し、1規定塩酸エタノール溶液(363μl)を加えた。溶液を減圧下で濃縮した後、残さにジエチルエーテルを加え、析出した沈殿物をろ取し、標題化合物(175mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.52 (1H, m), 1.55–1.96 (5H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.01–3.12 (1H, m), 3.13–3.28 (2H, m), 3.40–3.85 (2H, m), 3.92–4.00 (1H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 4.84 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.89 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 558 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例224] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



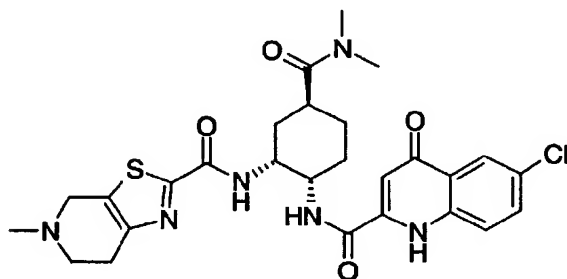
実施例219と同様の方法で、参考例307で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例10で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.55 (1H, m), 1.55–1.90 (4H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.05–3.30 (3H, m), 3.40–3.55 (1H, m), 3.60–3.75 (1H, m), 3.93–4.03 (2H, m),

4. 35–4. 50 (1H, m), 4. 50–4. 60 (1H, m), 4. 60–4. 75 (1H, m), 6. 65 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7. 35 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7. 44 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 55 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8. 03 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8. 34 (1H, br. s), 11. 25–11. 70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 530 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

〔実施例225〕 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例5と同様の方法で、参考例253で得た化合物と参考例309で得た化合物から標題化合物を得た。

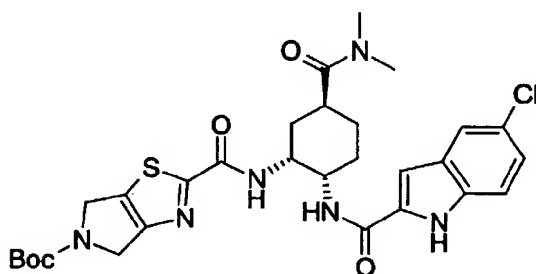
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 43–1. 60 (1H, m), 1. 65–2. 10 (3H, m), 2. 79 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 99 (3H, s), 3. 05–3. 20 (2H, m), 3. 20–3. 80 (5H, m), 4. 08–4. 20 (1H, m), 4. 35–4. 50 (1H, m), 4. 60–4. 70 (1H, m), 4. 70 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6. 77 (1H, br. s), 7. 73 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7. 94 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7. 97 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 8. 54 (1H, br. s), 8. 80–9. 00 (1H, m), 11. 18–11.



4.2 (1H, br), 11.70–12.50 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 571 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例226] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{(ジメチルアミノ)カルボニル}シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-4,6-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル



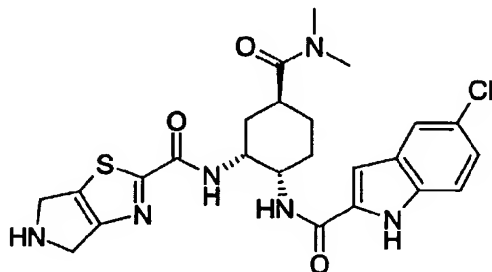
1) 参考例310で得た化合物(1.46g)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液(10ml)を加えて1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去しエタノールを加えて濃縮し、残さにジイソプロピルエーテルを加えて固化して濾取し、N-{(1S, 2R, 4S)-2-アミノ-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-クロロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩を得た。

2) これを室温でN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、参考例406で得た化合物(1.31g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(640mg)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(1.36g)を加え、3日間室温で攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:19)を用いて精製し、標題化合物(1.22g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.70–2.40 (6H, m), 2.80–3.20 (7H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 4.55–4.80 (5H, m), 6.83 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.40–7.50 (1H, m), 7.61 (1H, br. s), 7.72–7.80 (1H, m), 9.41 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 615 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例227] 5-クロロ-N-{(1S, 2R, 4S)-2-[[ (5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

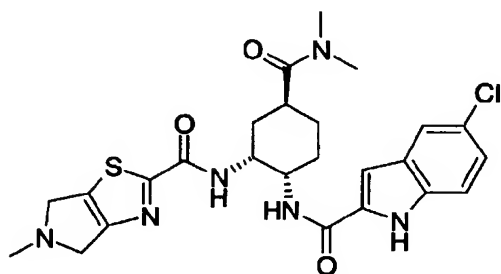


実施例226で得た化合物(1.22 g)を塩化メチレン(5 ml)に溶解し、室温で塩酸エタノール溶液(10 ml)を加えて1時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:塩化メチレン=1:9)で精製し、標題化合物の遊離塩基(636 mg)を無色ガラス状固体として得た。この遊離塩基(200 mg)を1規定塩酸エタノール溶液(1 ml)に溶解し、濃縮後酢酸エチルエステルを加えて固化し、得られた無色粉末を濾取、乾燥して標題化合物(195 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.60 (1H, m), 1.70–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.44 (2H, br. s), 4.58 (3H, br. s), 7.05 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.45–10.65 (2H, br), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 515 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 228] 5-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)インドール-2-カルボキサミド 塩酸塩



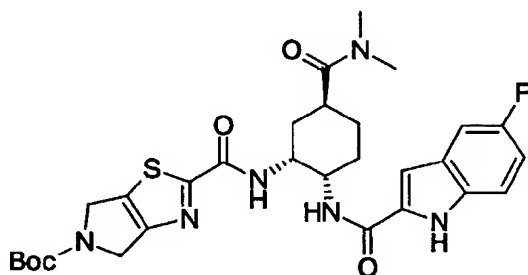
実施例 18 と同様の方法で、実施例 227 で得た化合物とホルマリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.98–3.06 (1H, m), 3.06 (3H, s), 4.05–4.20 (1H, m), 4.30–5.00 (5H, br.

s), 7.04 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J=8.8, 2.1$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.78 (1H, br. s), 12.14 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 529 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例229] 2- { [ ( (1R, 2S, 5S) - 5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2- { [ (5-フルオロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) アミノ] カルボニル} - 4, 6-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-5-カルボン酸 tert-ブチル エステル



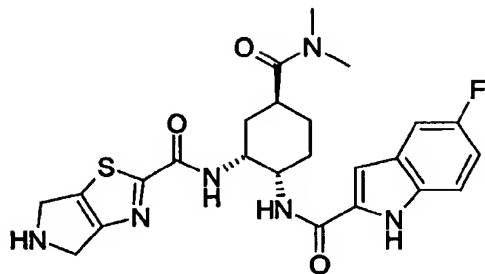
実施例226と同様の方法により、参考例311で得た化合物と参考例406で得た化合物から標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 1.60-2.40 (6H, m), 2.80-3.20 (7H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 4.55-4.80 (5H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 7.01 (1H, dt,  $J=2.4, 9.1$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=9.1, 4.3$  Hz), 7.42-7.49 (1H, m), 7.70-7.80 (1H, m), 9.37-9.45 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 599 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例230] N- { (1S, 2R, 4S) - 2- [ [ (5, 6-ジヒドロ-

4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ]-4-  
-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

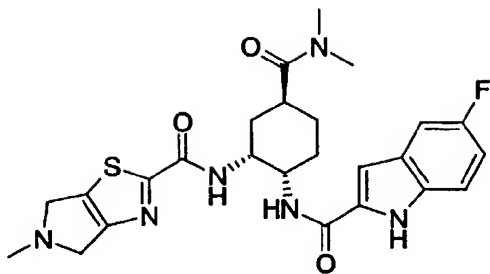


実施例 227 と同様の方法で、実施例 229 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.98–3.15 (1H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.35–4.50 (2H, m), 4.58 (3H, br. s), 6.97–7.10 (2H, m), 7.35–7.47 (2H, m), 8.34 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.53 (2H, br. s), 11.68 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 499 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 231] N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-5-フルオロインドール-2-カルボキサミド 塩酸塩

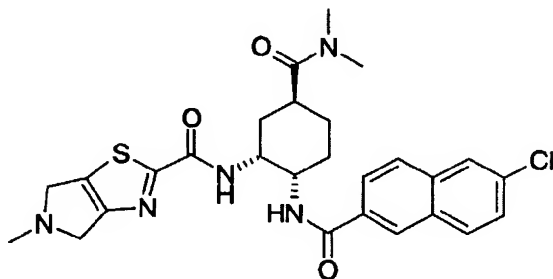


実施例 18 と同様の方法で、実施例 230 で得た化合物とホルマリリンから標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.90 (3H, m), 1.90–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.90–3.20 (7H, m), 4.05–4.20 (1H, m), 4.30–5.00 (5H, br. s), 6.95–7.10 (2H, m), 7.35–7.50 (2H, m), 8.33 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.67 (1H, br. s), 12.37 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 513 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 232] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[(6-クロロ-2-ナフトイル)アミノ]-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

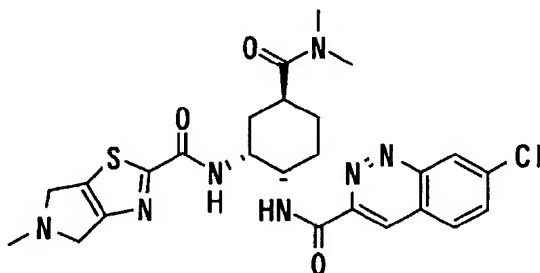


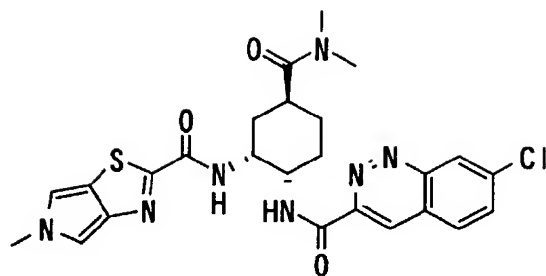
実施例 226 と同様の方法により、参考例 294 で得た化合物と参考例 293 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.48–1.56 (1H, m), 1.71–1.84 (3H, m), 1.95–2.04 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.06–3.15 (2H, m), 4.13–4.14 (1H, m), 4.52–4.63 (4H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.45 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS (FAB)  $m/z$ : 540 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 233] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩および7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド





参考例 299 で得た化合物 (330 mg) のジオキサン (3.0 ml) - 塩化メチレン (3.0 ml) 混合懸濁液に、4 規定塩酸ジオキサン溶液 (3.0 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、得られた白色粉末を N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、参考例 293 で得た化合物 (172 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (130 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (192 mg) を加え、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、残さに塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1) で精製した。得られた高極性の主生成物のエタノール (4.0 ml) に溶液に、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.35 ml) を加え、溶媒を減圧下で留去した。残さにエタノールおよびジエチルエーテルを加え、生じた沈殿をろ取し、7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-[[5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (184 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.50-1.65 (1H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.81 (3H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 2.9



6 (3H, s), 3.07 (3H, s), 4.28–4.37 (1H, m), 4.40–4.95 (5H, br), 8.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.43–9.57 (1H, br), 11.75–11.95 (0.5H, br), 12.35–12.55 (0.5H, br).

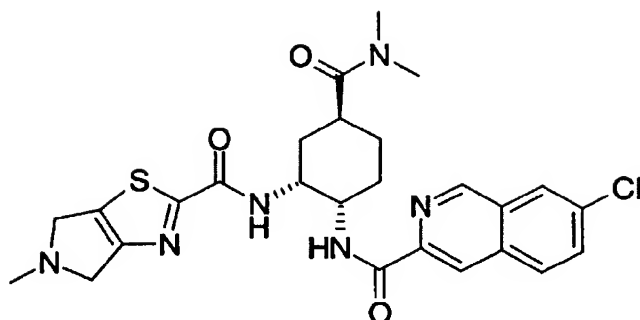
MS (FAB)  $m/z$ : 542 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

また、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製において低極性の副生成物として、7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)シンノリン-3-カルボキサミド (98mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.90–2.25 (6H, m), 2.85–3.00 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.43–4.54 (1H, m), 4.86–4.95 (1H, m), 6.70 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 540 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例234] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



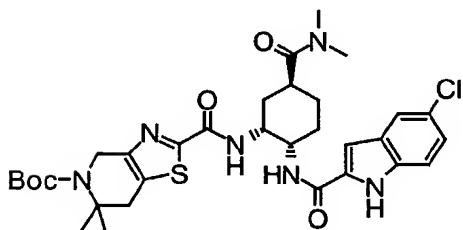
参考例 146 で得た化合物 (500 mg) を塩酸エタノール溶液 (5 ml) に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、参考例 293 で得た化合物 (299 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (71 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (403 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液した後、水層から塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 93:7) により精製し、標題化合物の遊離塩基 (260 mg) を淡黄色固体として得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (961  $\mu$ l) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残さに少量のメタノールを加え、ジエチルエーテルを滴下し、生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (260 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.56 (1H, m), 1.71–1.75 (3H, m), 1.95–1.99 (1H, m), 2.12–2.15 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (1H, br. s), 3.05 (3H, s), 4.19–4.22 (1H, m), 4.44–4.52 (3H, m), 4.74–4.88 (2H, m), 7.87 (1

H, dd,  $J = 8.8, 1.7 \text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 8.90–8.92 (2H, m), 9.30 (1H, s), 12.65–12.75 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 541 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 235] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-6,6-ジメチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸 tert-ブチル エステル



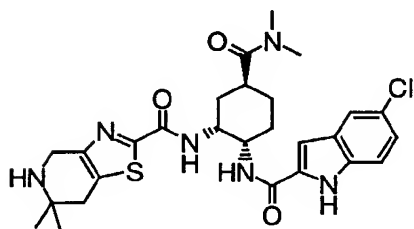
アルゴン雰囲気下、参考例 316 で得た化合物 (95.4 mg) をジエチルエーテル (1 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で tert-ブチルリチウム (1.60 規定ペンタン溶液、 $244 \mu\text{l}$ ) を滴下した。 $-78^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した後、炭酸ガスを 10 分間吹き込んだ。室温まで昇温し、反応液を減圧下で濃縮した後、残さを N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、参考例 432 で得た化合物 (178 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (48.0 mg) および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (136 mg) を順次加えて室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、塩化メチレンおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残さをシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（メタノール：塩化メチレン＝１：１９）で精製し、標題化合物（１４０ｍｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．５０ (９H, s), １．５２ (３H, s), １．５４ (３H, s), １．７０－２．１０ (４H, m), ２．１５－２．４５ (２H, m), ２．８０－３．２０ (９H, m), ４．１０－４．２５ (１H, br), ４．６０－４．７５ (３H, m), ６．８５ (１H, br. s), ７．２１ (１H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{ Hz}$ ), ７．３４ (１H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), ７．４８ (１H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), ７．６１－７．６３ (１H, m), ７．８９ (１H, br. s), ９．２７ (１H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : ６５７ ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例２３６]  $\text{N}-\{(1\text{R}, 2\text{S}, 5\text{S})-2-\{[(5\text{-クロロインドール}-2\text{-イル})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}-5-[(\text{ジメチルアミノ})\text{カルボニル}]\text{シクロヘキシル}\}-6, 6\text{-ジメチル}-4, 5, 6, 7\text{-テトラヒドロチアゾロ}[4, 5\text{-c}]\text{ピリジン}-2\text{-カルボキサミド}$  塩酸塩



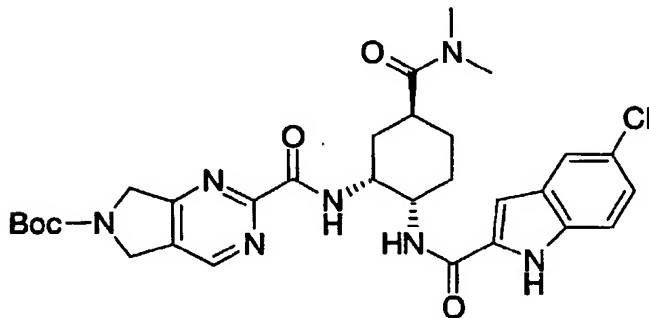
実施例２２７と同様の方法により、実施例２３５で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : １．４０ (６H, s), １．４５－１．６０ (１H, m), １．７０－２．０５ (５H, m), ２．８１ (３H, s), ２．９５－３．１５ (６H, m), ４．０５－４．２０ (１H, br), ４．２５－４．４５ (２H, m), ４．５５－４．６５ (１H, m), ７．０６ (１H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), ７．１７ (１H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$ ), ７．４

2 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.34–8.39 (2H, m), 9.77 (1H, br. s), 9.84 (1H, br. s), 11.79 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例237] 2-[(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-{(ジメチルアミノ)カルボニル}シクロヘキシル]アミノ)カルボニル]-5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸 tert-ブチル エステル



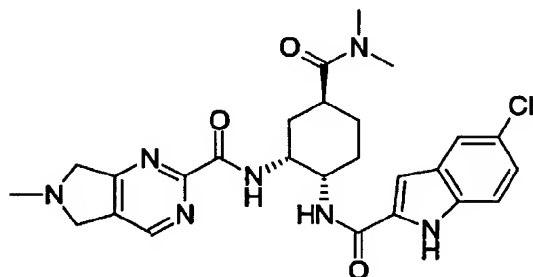
参考例50で得た化合物 (1.27 g) をテトラヒドロフラン (48 ml) に溶解し、水酸化リチウム (117 mg)、水 (6.0 ml) を加え室温で4.5時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固し、粗製のカルボン酸 リチウム塩 (1.24 g) を得た後、実施例226の2)と同様の方法で、参考例432で得た化合物とを縮合して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50–1.70 (1H, m), 1.54 (9H, s), 1.80–2.10 (3H, m), 2.25–2.50 (2H, m), 2.85–2.95 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.15–4.25 (1H, m), 4.65–4.75 (1H, m), 4.80–4.90 (4H, m), 6.97 (1H, s), 7.15–7.25 (1H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.60–7.65 (1H, m),

8. 15–8. 25 (1H, m), 8. 40–8. 45 (1H, m), 8. 75–8. 85 (1H, m), 9. 40–9. 45 (1H, m).

MS (ESI)  $m/z$ : 611 (M+H) +.

[実施例238] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-6-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

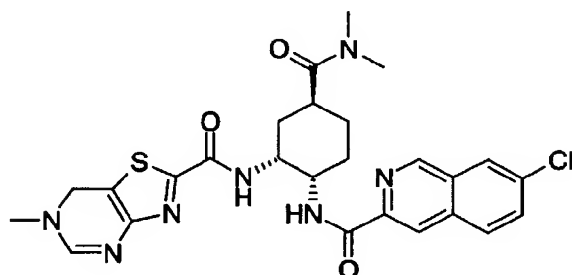


実施例237で得た化合物 (367 mg) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で乾固して得た粗生成物とホルマリンから、実施例18に記載された方法と同様にして標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 50–1. 60 (1H, m), 1. 65–2. 10 (5H, m), 2. 81 (3H, s), 2. 90–3. 00 (1H, m), 2. 96 (3H, s), 3. 05 (3H, s), 4. 10–4. 20 (1H, m), 4. 55–4. 65 (1H, m), 4. 65–4. 90 (4H, br), 7. 06 (1H, s), 7. 15 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7. 41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 66 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8. 35–8. 45 (1H, m), 8. 57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 9. 00 (1H, s), 11. 80 (1H, s), 11. 90–12. 20 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 524 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例239] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(6-メチル-6, 7-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ピリミジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩

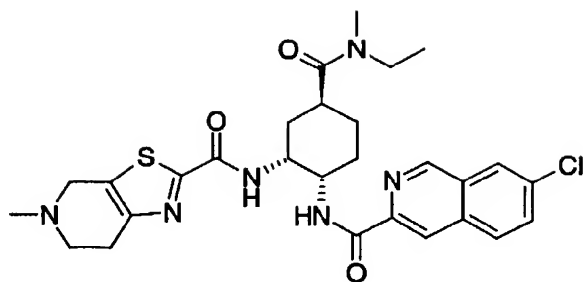


実施例49と同様の方法で、参考例146で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例322で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.50-1.60 (1H, m), 1.70-1.90 (3H, m), 1.90-2.15 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.90-3.05 (1H, m), 3.26 (3H, s), 4.20-4.55 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.94 (1H, d, J=8.1 Hz), 9.32 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 554 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例240] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)イソキノリン-3-カルボキサミド 塩酸塩



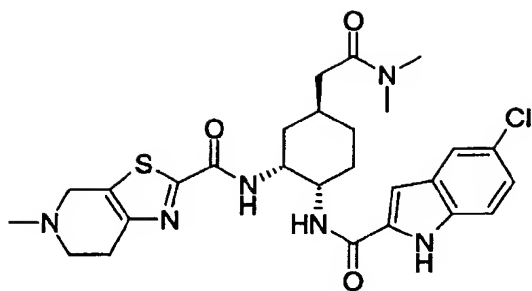
実施例 2 と同様の方法により、参考例 3 2 5 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.98, 1.04 (3H, each t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.52–1.60 (1H, m), 1.74–1.77 (3H, m), 1.96–2.05 (1H, m), 2.15–2.18 (1H, m), 2.77–2.93 (8H, m), 3.17–3.32 (3H, m), 3.49 (1H, br. s), 4.22 (1H, br. s), 4.41–4.45 (1H, m), 4.51 (1H, br. s), 4.69–4.72 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.91–8.98 (2H, m), 9.32 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 11.39, 11.53 (1H, each m).

MS (FAB)  $m/z$ : 569 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 1] N- { (1R\*, 2S\*, 5S\*) - 2 - { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ } - 5 - [ 2 - (ジメチルアミノ) - 2-オキシエチル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



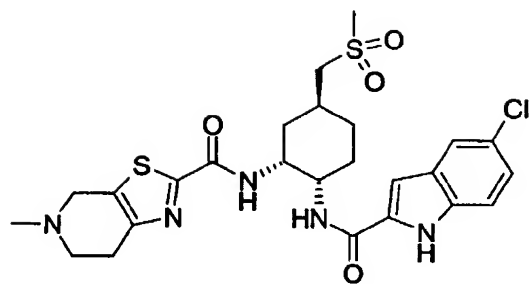


実施例 2 と同様の方法により、参考例 3 3 6 で得た化合物と参考例 1 0 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 13–1. 22 (1H, m), 1. 40–1. 46 (1H, m), 1. 68–1. 99 (5H, m), 2. 18–2. 29 (2H, m), 2. 80 (3H, s), 2. 92 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 3. 22 (2H, br. s), 3. 49 (1H, br. s), 3. 70 (1H, br. s), 4. 09–4. 16 (1H, m), 4. 42–4. 46 (2H, m), 4. 67 (1H, br. s), 7. 03 (1H, s), 7. 16 (1H, dd,  $J=8.5, 1.5\text{ Hz}$ ), 7. 42 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 67 (1H, s), 8. 01 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8. 40 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11. 35–11. 58 (1H, m), 11. 76 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 557 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

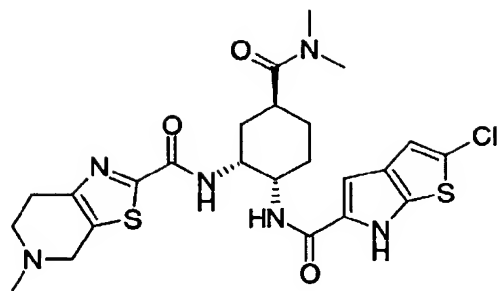
[実施例 2 4 2] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -5- [ (メチルスルホニル) メチル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 219 と同様の方法で参考例 340 で得た化合物を塩酸エタノール溶液で処理した後、参考例 10 で得た化合物と縮合させて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.40 (1H, m), 1.55–1.62 (1H, m), 1.70–1.76 (1H, m), 1.88–1.94 (1H, m), 2.03–2.07 (1H, m), 2.13–2.17 (1H, m), 2.30–2.33 (1H, m), 2.43–3.48 (10H, m), 3.60–3.73 (2H, m), 4.11–4.16 (1H, m), 4.40–4.42 (2H, m), 4.68–4.73 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, br. s).  
 $\text{MS (ESI)} m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 243] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[ (2-クロロ-6H-チエノ [2, 3-b] ピロール-5-イル) カルボニル] アミノ} -5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

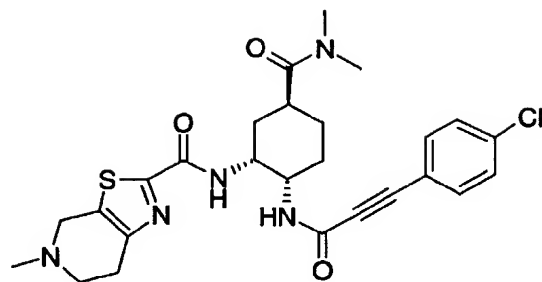


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 5 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56–1.66 (1H, m), 1.76–1.93 (2H, m), 2.02–2.06 (1H, m), 2.19–2.26 (1H, m), 2.30–2.34 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.79–2.88 (3H, m), 2.91–2.94 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.69–3.77 (2H, m), 4.13–4.19 (1H, m), 4.58–4.61 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 4] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-2-プロピノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

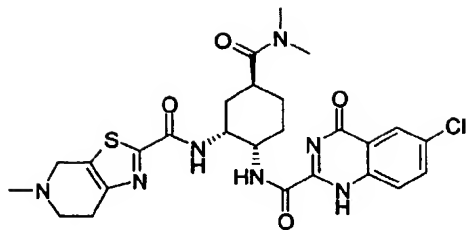


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 7 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 3 8 – 1. 5 0 (1 H, m) , 1. 5 8 – 1. 9 2 (4 H, m) , 2. 7 8 (3 H, s) , 2. 9 0 (3 H, s) , 2. 9 7 (3 H, s) , 3. 0 1 – 3. 2 4 (3 H, m) , 3. 2 6 – 3. 8 0 (2 H, m) , 3. 9 0 – 3. 9 8 (1 H, m) , 4. 3 0 – 4. 7 8 (3 H, m) , 7. 5 1 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 7. 5 7 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 8. 3 4 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ) , 8. 8 3 (1 H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ) .

MS (FAB)  $m/z$  : 5 2 8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 5] 6-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボキサミド 塩酸塩

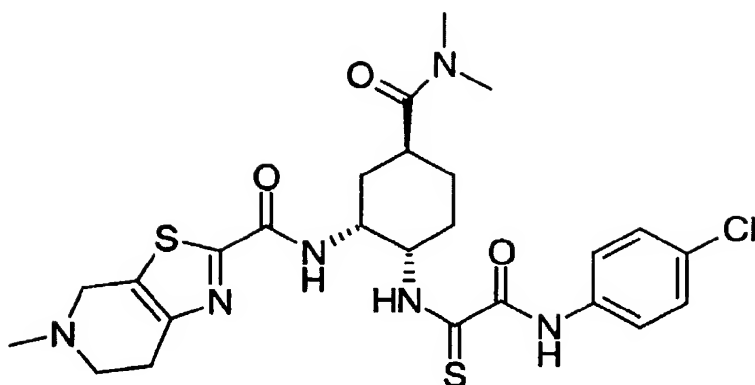


実施例 2 2 3 と同様の方法で、参考例 2 5 2 で得た化合物を接触還元した後、参考例 3 4 9 で得た化合物と縮合して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 4 5 – 1. 6 0 (1 H, m) , 1. 7 0 – 1. 9 0 (3 H, m) , 1. 9 0 – 2. 2 0 (3 H, m) , 2. 8 0 (3 H, s) , 2. 9 3 (3 H, s) , 2. 9 7 (3 H, s) , 2. 9 8 – 3. 8 0 (4 H, m) , 4. 0 5 – 4. 2 0 (2 H, m) , 4. 3 5 – 4. 8 0 (3 H, m) , 7. 6 3 (1 H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) , 7. 9 0 (1 H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) , 8. 7 5 – 9. 0 0 (2 H, m) , 11. 0 0 – 11. 5 0 (1 H, br) , 12. 5 3 (1 H, br. s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 4 6] N- { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - { [2 - (4-クロロアニリノ) - 2-オキソエタンチオイル] アミノ} - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン - 2-カルボキサミド

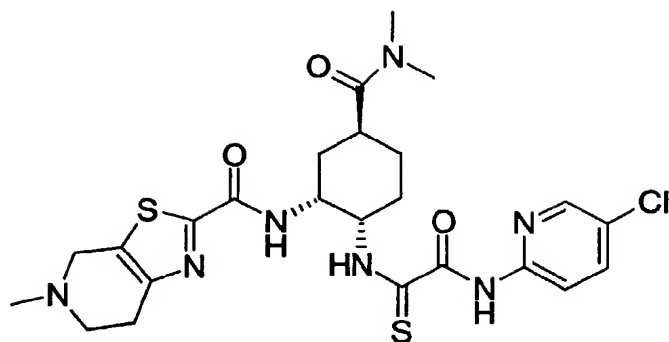


参考例 253 で得た化合物 (184 mg) と参考例 351 で得た化合物 (150 mg) とをメタノール (1 ml) - 塩化メチレン (4 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後 5 分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 24 : 1) で精製して標題化合物 (59 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.65–1.90 (2H, m), 1.90–2.00 (1H, m), 2.00–2.15 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.75–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.7\text{ Hz}$ ), 4.45–4.60 (1H, m), 4.80–4.85 (1H, m), 7.31 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 9.99 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 563 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 247] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド

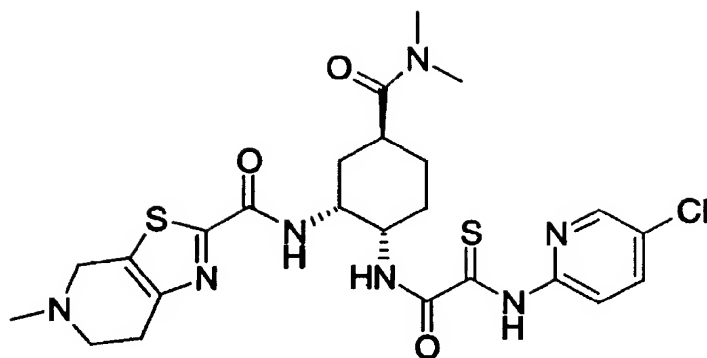


参考例 253 で得た化合物 (184 mg) と参考例 353 で得た化合物 (150 mg) とをメタノール (0.3 ml) - 塩化メチレン (0.3 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後5分間加熱を継続した。放冷後、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=24:1) で精製して標題化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–2.00 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.25–2.40 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.80–2.95 (5H, m), 2.96 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.70 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 4.45–4.60 (1H, m), 4.75–4.85 (1H, m), 7.45 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.06 (1H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 248] N- {(1R, 2S, 5S) - 2- ( { 2- [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-チオキソアセチル } アミノ) - 5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド



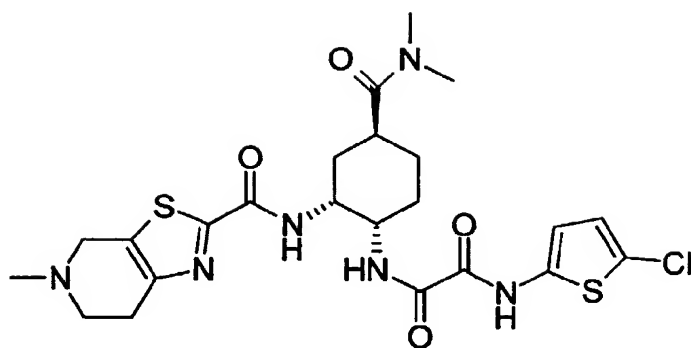
参考例 355 で得た化合物 (72 mg) と 2-アミノ-5-クロロピリジン (100 mg) とをメタノール (0.2 ml) - 塩化メチレン (0.2 ml) に溶解し、150℃で加熱攪拌し、溶媒を留去後8分間加熱した。放冷後、生成物を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=23：2) で精製して標題化合物 (4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.60–2.00 (3H, m), 2.00–2.20 (3H, m), 2.53 (3H, s), 2.75–3.00 (5H, m), 2.95 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.65–3.80 (2H, m), 4.05–4.15 (1H, m), 4.70–4.80 (1H, m), 7.28 (1H, d), 7.43 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.56 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 564 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 249]  $\text{N}^1$ -(5-クロロ-2-チエニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



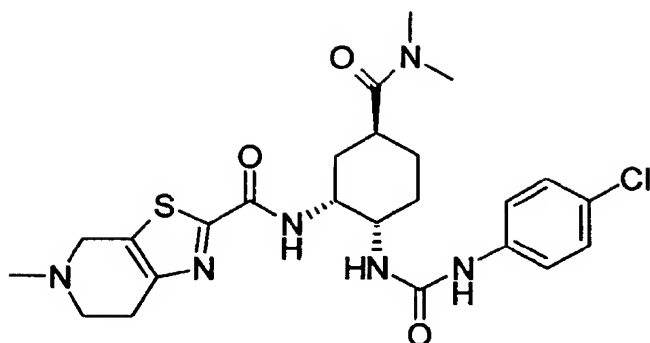


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 356 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.40–1.55 (1H, m), 1.60–1.85 (3H, m), 1.90–2.15 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90–3.15 (1H, m), 2.92 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.15–3.30 (2H, m), 3.50–3.80 (2H, m), 3.95–4.05 (1H, m), 4.35–4.90 (3H, m), 6.90 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, br. s), 11.21 (1H, br. s), 12.32 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 553 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 250] N- { (1R, 2S, 5S) -2- { [ (4-クロロアニリノ) カルボニル] アミノ } -5- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

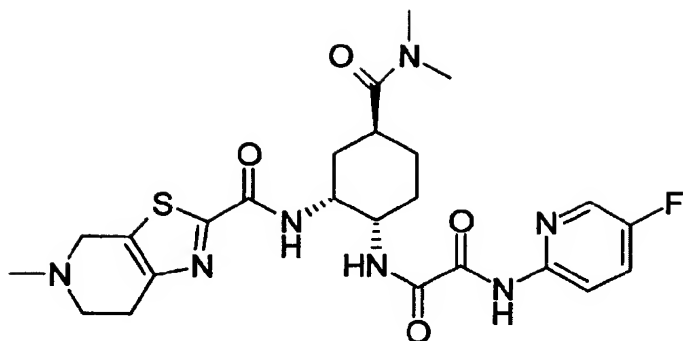


参考例 253 で得た化合物 (183 mg) の塩化メチレン (20 ml) 溶液にイソシアン酸 4-クロロフェニル エステル (76.8 mg) を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=20：1→10：1) で精製し、溶媒を留去した。残渣をエタノール (2 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.4 ml) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (160 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.50 (1H, m), 1.60–1.90 (5H, m), 2.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.10–3.60 (4H, m), 3.60–3.90 (2H, m), 4.35–4.80 (3H, m), 6.26 (1H, br. s), 7.23 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br. s), 8.72 (1H, br. s), 11.35, 11.67 (total 1H, each s).

MS (ESI)  $m/z$ : 519 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 251]  $\text{N}^1$ -( (1S, 2R, 4S) -4-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) - $\text{N}^2$ -(5-フルオロピリジン-2-イル) エタンジアミド 塩酸塩

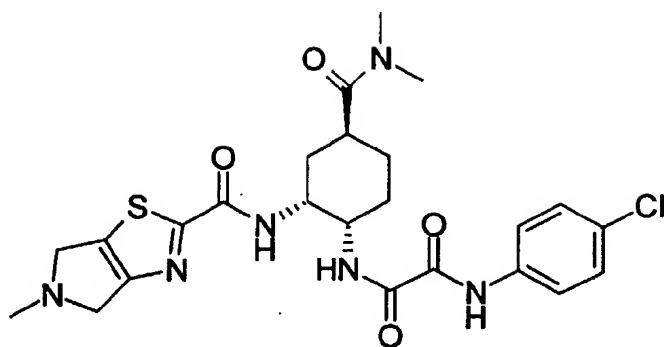


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 357 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.53 (1H, m), 1.68–1.75 (3H, m), 1.99–2.10 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.80–3.00 (1H, m), 2.95 (6H, s), 3.18–3.21 (2H, m), 3.40–3.80 (2H, m), 3.87–4.82 (4H, m), 7.82–7.85 (1H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 8.40 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.71 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 9.13 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 532 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

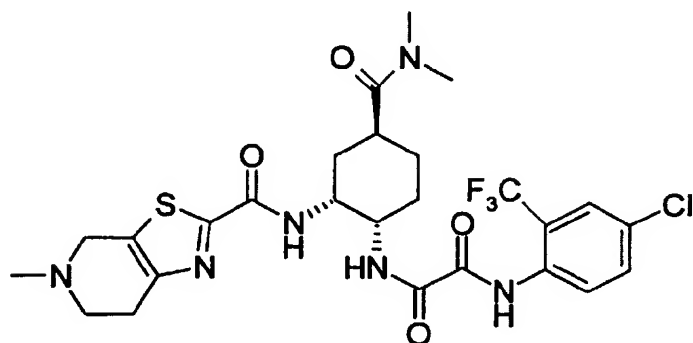
[実施例 252]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 191 と同様にして、参考例 242 で得た化合物と参考例 272 で得た化合物から標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.47–1.51 (1H, m), 1.69–1.75 (3H, m), 1.98–2.05 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98–3.04 (1H, m), 3.10 (3H, s), 3.40–4.61 (6H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.79 (1H, s).  
 $\text{MS (FAB)} m/z$ : 533 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 253]  $\text{N}^1$ -[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[ (ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



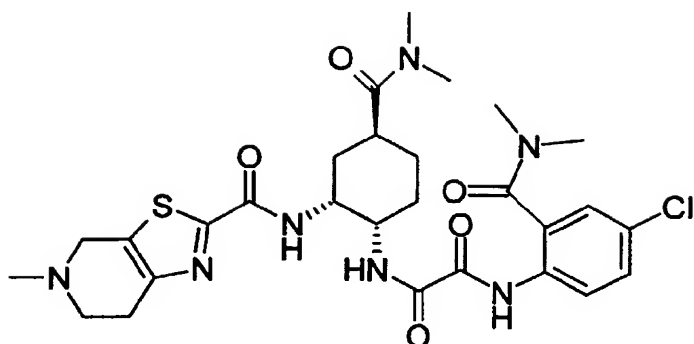
参考例 359 で得た化合物 (269 mg) のクロロホルム溶液 (10 ml) に

塩化チオニル（1 ml）を加え、75℃で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し乾燥した。これに氷冷下で、参考例253で得た化合物（286 mg）の塩化メチレン溶液（7 ml）、ピリジン（3 ml）を加え、室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）を加え分液操作の後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝20：1）およびLH-20カラムクロマトグラフィー（分子ふるい、メタノール）に付し、標題化合物の遊離塩基（90 mg）を淡黄色非晶質固体として得た。これに塩化メチレン（5 ml）、エタノール（5 ml）、1規定塩酸エタノール溶液（1 ml）を加え、減圧下で留去・乾燥し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.41–1.55 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.98–2.13 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (6H, s), 3.12–3.26 (2H, m), 3.30–3.58 (2H, m), 3.60–3.78 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.35–4.63 (2H, m), 4.64–4.80 (1H, m), 7.73–7.82 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.68–8.73 (1H, m), 9.18 (1H, br. s), 10.31 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 615 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例254]  $\text{N}^1$ –{4-クロロ-2-[（ジメチルアミノ）カルボニル]フェニル}– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4-[（ジメチルアミノ）カルボニル]–2–{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

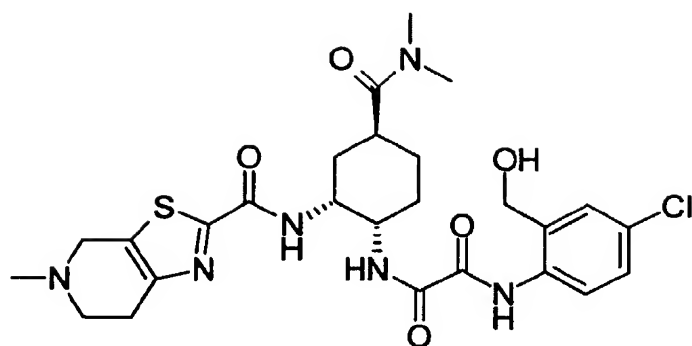


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 362 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.56 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.10–3.30 (4H, m), 3.62–3.79 (1H, m), 3.92–4.01 (1H, m), 4.34–4.50 (2H, m), 4.66–4.79 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, br), 9.10–9.24 (1H, m), 10.52 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 618 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 255]  $N^1$ –[4–クロロ–2–(ヒドロキシメチル)フェニル]– $N^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

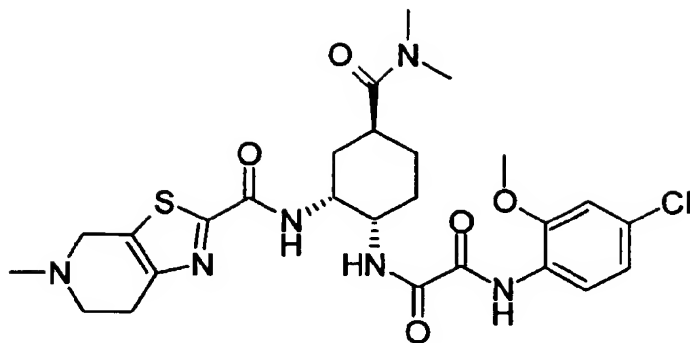


実施例 199 に記載した方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物と 4-クロロ-2-ヒドロキシメチルアニリンを縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.57 (1H, m), 1.58–1.81 (3H, m), 1.98–2.14 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (6H, s), 3.12–3.58 (4H, m), 3.67–3.80 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.37–4.50 (1.5H, m), 4.55 (2H, s), 4.67–4.80 (1H, m), 5.77–5.92 (0.5H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.74–8.81 (1H, m), 9.03–9.19 (1H, m), 10.79 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 256]  $\text{N}^1$ -(4-クロロ-2-メトキシフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



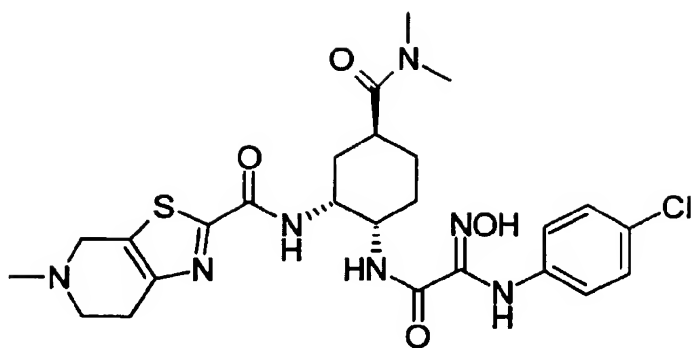
実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 364 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.55 (1H, m), 1.58–1.79 (3H, m), 1.94–2.11 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (6H, s), 3.05–3.55 (4H, m), 3.65–3.75 (1H, br), 3.90 (3H, s), 3.91–4.00 (1H, m), 4.36–4.47 (2H, br), 4.65–4.77 (1H, br), 7.04 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.65–8.80 (1H, br), 9.10–9.25 (1H, br), 9.74 (1H, s), 11.10–11.35 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 577 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 257] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{{[2-(4-クロロアニリノ)-2-(ヒドロキシイミノ)アセチル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



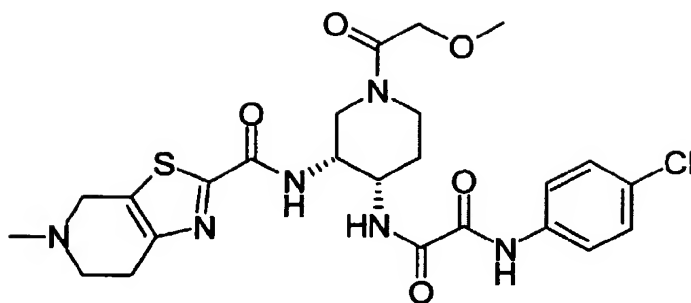


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 6 で得た化合物を塩酸処理により脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 41-1. 53 (1H, m) , 1. 57-1. 77 (3H, m) , 1. 88-2. 04 (2H, m) , 2. 77 (3H, s) , 2. 91 (6H, s) , 3. 00-3. 60 (4H, m) , 3. 65-3. 74 (1H, b r) , 3. 87-3. 96 (1H, m) , 4. 37-4. 48 (2H, m) , 4. 66-4. 76 (1H, m) , 6. 70 (2H, d, J=8. 8Hz) , 7. 04 (1H, d, J=8. 8Hz) , 7. 10 (1H, d, J=8. 8Hz) , 8. 40-8. 53 (2H, m) , 8. 57-8. 66 (1H, m) , 10. 30-10. 47 (1H, b r) , 10. 66-10. 76 (1H, b r) .

MS (ESI)  $m/z$  : 562 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 258] N<sup>1</sup>-(4-クロロフェニル)-N<sup>2</sup>-( (3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン-4-イル) エタンジアミド 塩酸塩

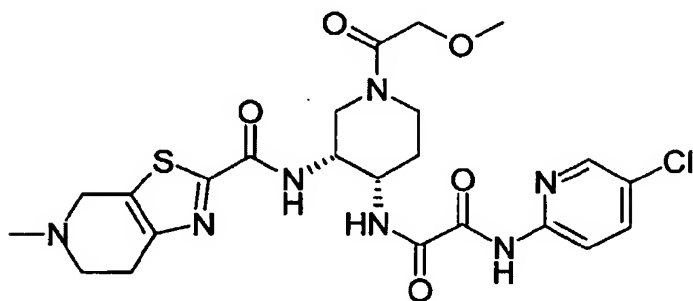


実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 7 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 1 0 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 6 0 – 1. 7 2 (1H, m), 1. 9 9 – 2. 2 2 (1H, m), 2. 9 0 (3H, s), 3. 0 3 – 4. 8 0 (17H, m), 7. 4 0 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 8 3 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8. 5 6 – 8. 7 3 (1H, br), 9. 1 4 – 9. 3 3 (1H, br), 10. 8 3 (1H, s), 11. 2 0 – 11. 5 5 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 5 9]  $\text{N}^1$  – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) –  $\text{N}^2$  – ( (3 R, 4 S) – 1 – (2 – メトキシアセチル) – 3 – { [ (5 – メチル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン – 4 – イル) エタンジアミド 塩酸塩



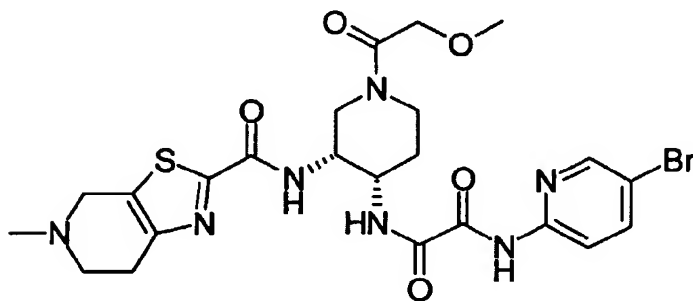
実施例 2 1 4 に記載した方法と同様にして、参考例 3 6 8 で得た化合物を塩酸

処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–1.72 (1H, m), 1.98–2.20 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–4.77 (17H, m), 7.20–7.35 (0.8H, br), 7.48–7.56 (0.2H, br), 7.94–8.07 (1H, br), 8.40–8.70 (1H, br), 8.48–8.70 (1H, br), 9.23–9.45 (1H, br), 10.21–10.35 (1H, br), 11.30–11.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 550 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 260]  $\text{N}^1$ –(5–プロモピリジン–2–イル)– $\text{N}^2$ –((3R, 4S)–1–(2–メトキシアセチル)–3–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン–4–イル)エタンジアミド 塩酸塩



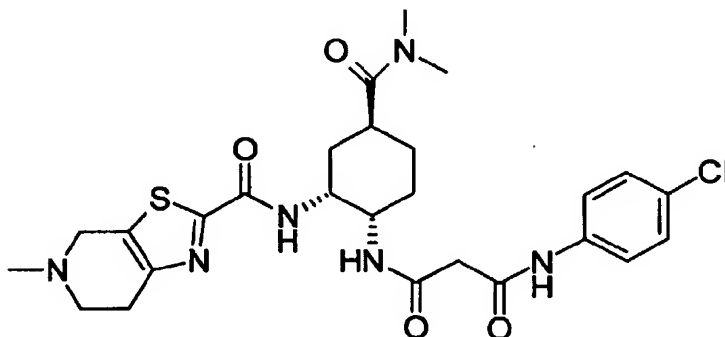
実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 369 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 10 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.60–1.73 (1H, m), 1.97–2.20 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.03–3.52 (7H,

m), 3.64–4.07 (5H, m), 4.10–4.50 (4H, m), 4.65–4.78 (1H, m), 7.28–7.35 (0.2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.55–8.67 (1H, m), 9.22–9.41 (1H, m), 10.20–10.31 (0.8H, m), 11.25–11.70 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 594 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例261]  $N^1$ -(4-クロロフェニル)- $N^3$ -( $(1S, 2R, 4S)$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩



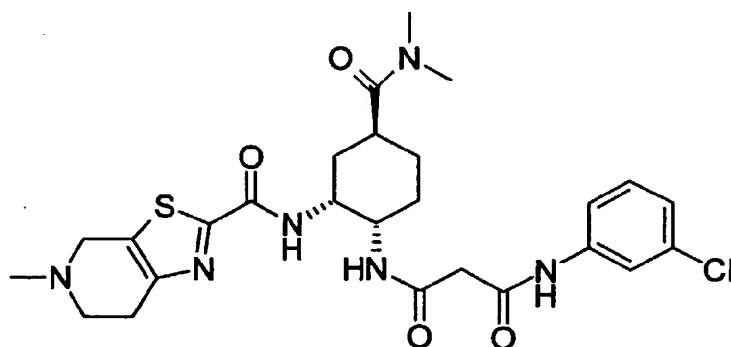
実施例5に記載した方法と同様にして、参考例371で得た化合物と参考例253で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.32–1.50 (1H, m), 1.55–1.87 (5H, m), 2.78 (3H, m), 2.92 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99–3.00 (1H, m), 3.05–3.50 (5H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 3.80–3.92 (1H, m), 4.35–4.45 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 4.65–4.80 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.00–8.10 (1H, m), 8.30–8.

4.0 (1H, m), 10.29 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 12.40 (1H, br. s)

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例262] N<sup>1</sup>-(3-クロロフェニル)-N<sup>3</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)マロンアミド 塩酸塩

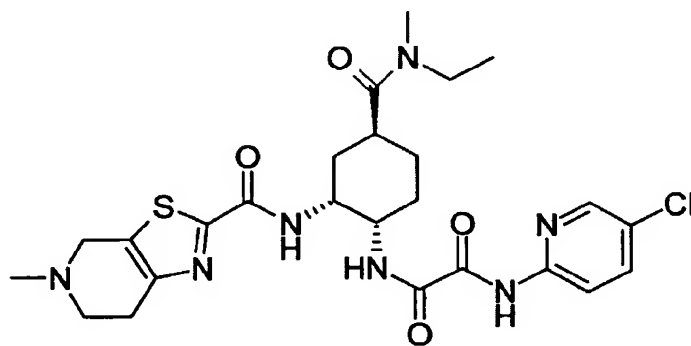


実施例5に記載した方法と同様にして、参考例373で得た化合物と参考例253で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.32-1.50 (1H, m), 1.55-1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.99-3.00 (1H, m), 3.05-3.50 (5H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 4.65-4.80 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.38 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.79 (1H, s), 8.00-8.10 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 10.28 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 11.67 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 263]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



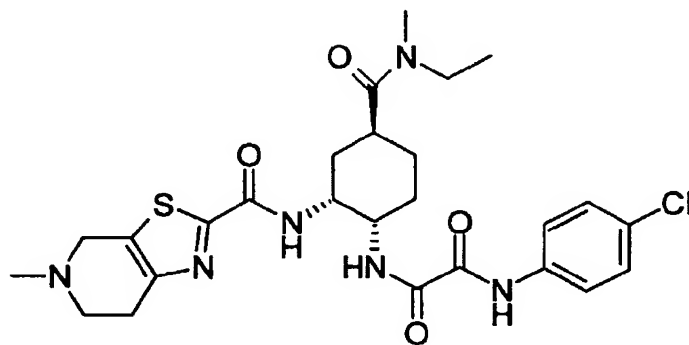
参考例 404 で得た化合物 (0.33 g) のエタノール (20 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (0.3 g) を加え、水素雰囲気下 24 時間攪拌した。セライトパッドを通じて不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣 (0.37 g) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、室温で参考例 266 で得た化合物 (0.3 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 (0.2 g)、および 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.37 g) を順次加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール (9:1) からなる混合溶媒で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=95:5) にて分離、精製し、目的とする画分を濃縮した。得られた残渣に 1 規定塩酸エタノール溶液を加え塩酸塩とした後、メタノールとジエチルエーテルからなる混合溶媒から再結晶し、標題化合物 (0.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.95 (1.5H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.42 (1.5H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.40-1.52 (1H, m),

1. 60–1. 78 (3H, m), 1. 92–2. 11 (2H, m), 2. 74 (3H, s), 2. 90 (3H, s), 3. 10–3. 38 (5H, m), 3. 40–3. 52 (1H, m), 3. 68–3. 70 (1H, m), 3. 96–4. 05 (1H, m), 4. 41 (2H, s), 4. 70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8. 00–8. 01 (2H, m), 8. 44 (1H, s), 8. 71 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9. 14 (0. 5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9. 22 (0. 5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10. 24 (0. 5H, s), 10. 28 (0. 5H, s), 11. 48 (1H, br. s), 11. 61 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例264]  $N^1$ -(4-クロロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



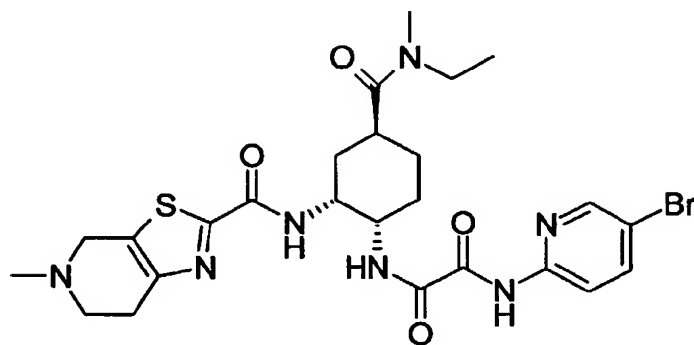
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例404で得た化合物をアミンへと変換後、参考例374で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0. 97 (1. 5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1. 04 (1. 5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1. 40–1. 60 (1H, m), 1. 60–1. 80 (3H, m), 1. 92–2. 11 (2H, m), 2. 74

(3H, s), 2.89 (3H, s), 3.10–3.32 (5H, m), 3.40–3.52 (1H, m), 3.65–3.80 (1H, m), 3.90–4.05 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.75 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9.00 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.08 (0.5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.81 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 11.45 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 561 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例265] N<sup>1</sup>–(5–ブロモピリジン–2–イル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例263に記載した方法と同様にして、参考例404で得た化合物をアミンへと変換後、参考例375で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

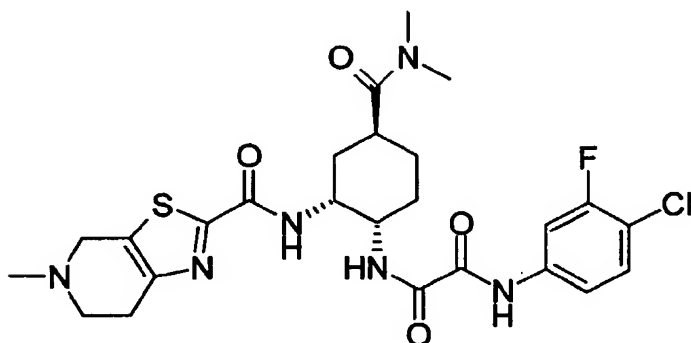
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.02 (1.5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.08 (1.5H, t,  $J=6.9$  Hz), 1.49–1.60 (1H, m), 1.60–1.86 (3H, m), 2.00–2.20 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.15–3.42 (6H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 4.48 (2



H, s), 4.77 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.58 (1H, s), 8.78 (1H, dd,  $J=10.1, 2.2$  Hz), 9.21 (0.5H, d,  $J=7.8$  Hz), 9.29 (0.5H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.29 (0.5H, s), 10.33 (0.5H, s), 11.53 (0.5H, br. s), 11.65 (0.5H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 607 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例266] N<sup>1</sup>-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



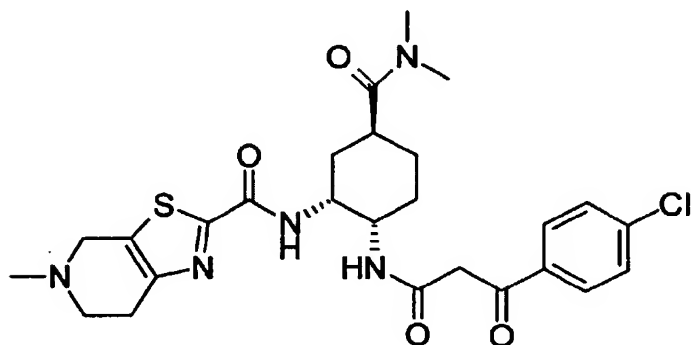
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例252で得た化合物をアミンへと変換後、参考例378で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.44-1.52 (1H, m), 1.65-1.76 (3H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.93 (6H, s), 2.94-3.00 (1H, m), 3.10-3.38 (3H, m), 3.68-3.70 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.70 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=8.8$  Hz)

), 7.90 (1H, dd,  $J=11.7, 1.5$  Hz), 8.73 (1H, dd,  $J=12.5, 7.3$  Hz), 9.06 (1H, dd,  $J=12.5, 8.1$  Hz), 11.01 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 11.30–11.42 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$ : 565 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例267] N-{(1R, 2S, 5S)-2-{[3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロパノイル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド

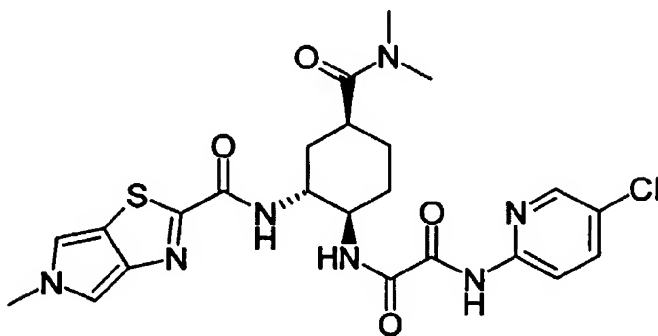


実施例214に記載した方法と同様にして、参考例383で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例10で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (遊離塩基)  $\delta$ : 1.22–1.32 (1H, m), 1.49–1.92 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.70–2.79 (1H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 2.93 (6H, s), 2.95–3.09 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.05–4.19 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 7.20–7.40 (2H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.87 (2H, d,  $J=8.3$  Hz).

MS (FAB)  $m/z$ : 546 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例 268]  $N^1$ - (5-クロロピリジン-2-イル) - $N^2$ - ( (1R, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-5H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド



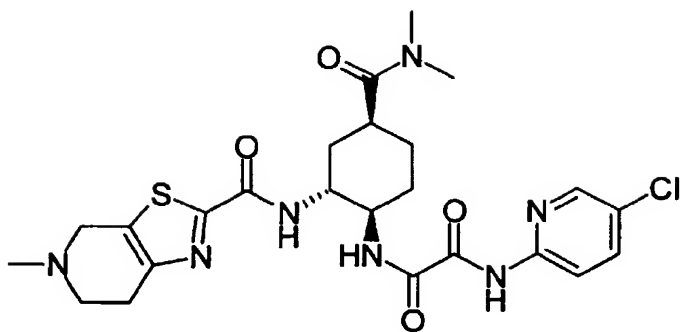
実施例 214 に記載した方法と同様にして、参考例 386 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、参考例 293 で得た化合物と縮合することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.00–2.35 (7H, m), 2.96 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.85–3.95 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.60–4.75 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.20–7.32 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 9.64 (1H, s).

HRMS (FAB)  $m/z$  : 532.1520 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(計算値 ;  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$  : 532.1534).

[実施例 269]  $N^1$ - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - $N^2$ - ( (1R, 2R, 4S) -4- [ (ジメチルアミノ) カルボニル] -2- { [ (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

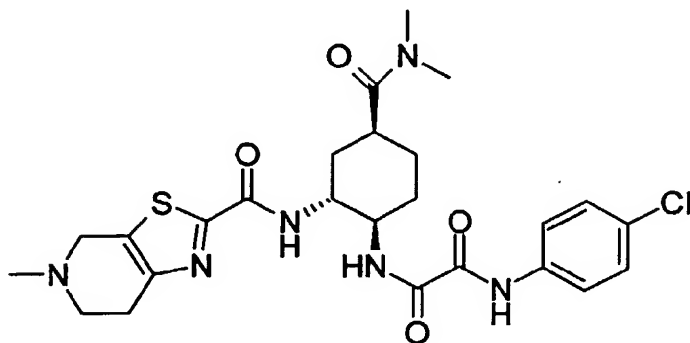


参考例 253 に記載した方法と同様にして、参考例 387 で得た化合物を還元し、実施例 208 に記載された方法と同様にして、参考例 266 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.50–1.98 (6H, m), 2.82 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.86–3.92 (7H, m), 4.30–4.81 (2H, m), 7.92–8.09 (2H, m), 8.39–8.47 (1H, m), 8.56–8.72 (2H, m), 10.17 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 270]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( (1R, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

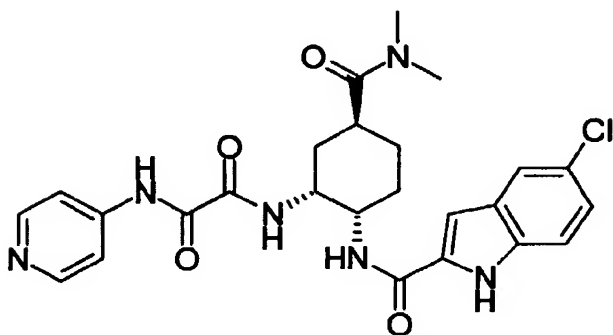


参考例 2 5 3 に記載した方法と同様にして、参考例 3 8 7 で得た化合物を還元し、実施例 1 9 1 に記載された方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物を加水分解したりチウム塩と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 5 0 – 1. 9 7 (6 H, m), 2. 8 2 (3 H, s), 2. 9 1 (3 H, s), 2. 9 8 (3 H, s), 2. 8 3 – 3. 8 8 (7 H, m), 4. 3 0 – 4. 7 9 (2 H, m), 7. 3 7 (2 H, d,  $J = 8. 8 \text{ Hz}$ ), 7. 8 9 (2 H, d,  $J = 8. 8 \text{ Hz}$ ), 8. 3 4 (1 H, d,  $J = 8. 4 \text{ Hz}$ ), 8. 6 3 (1 H, d,  $J = 8. 8 \text{ Hz}$ ), 10. 7 2 (1 H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 547 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 2 7 1]  $N^1$ -{(1 R, 2 S, 5 S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}- $N^2$ -(ピリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩



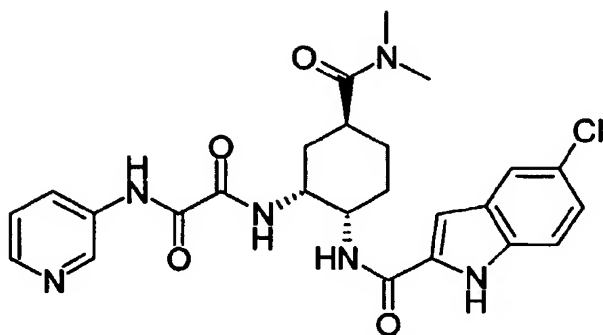
参考例 3 1 0 で得た化合物を塩酸処理により脱保護し、実施例 1 9 1 に記載した方法と同様にして、参考例 2 6 1 で得た化合物を加水分解して得られた 2-[(ピリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ酢酸 リチウム塩と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 4 0 – 2. 0 1 (6 H, m), 2. 7 9

(3H, s), 3.01 (3H, s), 3.00–3.18 (1H, m), 4.02–4.19 (1H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.13–7.22 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, br. s), 8.28 (2H, d, J=6.8 Hz), 8.36 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.62 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.72 (2H, d, J=6.8 Hz), 11.74 (1H, s), 11.83 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 511 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例272] N<sup>1</sup>–{(1R, 2S, 5S)–2–{[(5–クロロインドール–2–イル)カルボニル]アミノ}–5–[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}–N<sup>2</sup>–(ピリジン–3–イル)エタンジアミド 塩酸塩



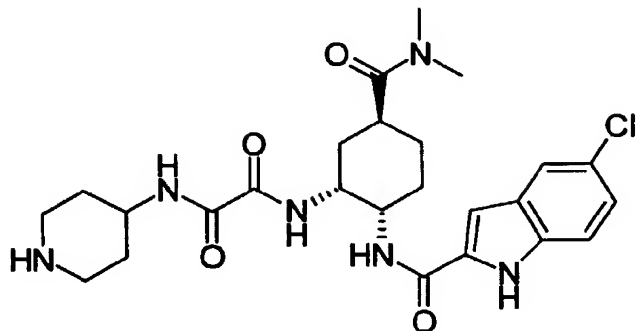
参考例242に記載した方法と同様にして、3–アミノピリジンと2–クロロ–2–オキソ酢酸メチルエステルを縮合して得られた2–[(ピリジン–3–イル)アミノ]–2–オキソ酢酸メチルエステルと参考例310で得た化合物を原料に、実施例271に記載した方法と同様にして、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>) δ: 1.40–2.05 (6H, m), 2.80 (3H, s), 3.02 (3H, s), 2.92–3.15 (1H, m), 4.02–4.17 (1H, m), 4.42–4.58 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.12–7.19 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.62–7.87 (2H, m), 8.36–8.64 (4H, m),

9. 18 (1H, s), 11. 39 (1H, s), 11. 79 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 511 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例273] N<sup>1</sup>-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(ピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩酸塩



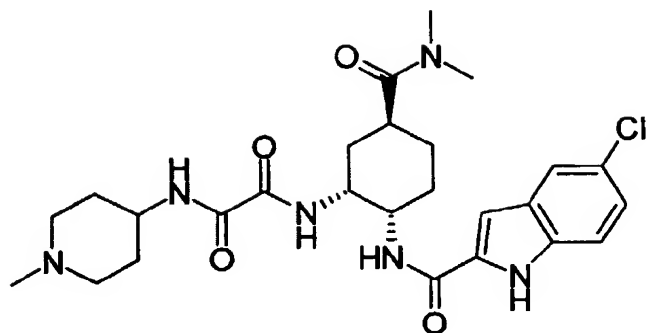
参考例389で得た化合物(400mg)のエタノール(5.0ml)溶液に室温にて4規定塩酸ジオキサン溶液(8.0ml)を加え、同温にて5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、塩化メチレンで洗浄後、不溶物をろ過洗浄することにより、標題化合物(320mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 38-1. 92 (10H, m), 2. 77 (3H, s), 2. 96 (3H, s), 2. 82-3. 35 (6H, m), 3. 88-4. 10 (2H, m), 4. 34-4. 43 (1H, m), 7. 05 (1H, s), 7. 11-7. 17 (1H, m), 7. 38 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 65 (1H, s), 8. 25 (1H, d, J=8. 0 Hz), 8. 34 (1H, d, J=7. 6 Hz), 8. 89 (1H, d, J=8. 4 Hz), 11. 75 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 517 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例274] N<sup>1</sup>-{(1R, 2S, 5S)-2-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-N<sup>2</sup>-(1-メチルピペリジン-4-イル)エタンジアミド 塩

## 酸塩



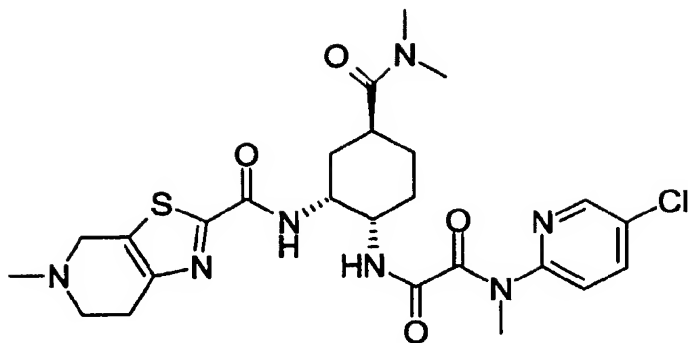
参考例 9 に記載した方法と同様にして、実施例 273 で得た化合物をメチル化後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.40–2.01 (11H, m), 2.67 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.98 (3H, s), 2.85–4.48 (7H, m), 7.07 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.0 Hz), 7.40 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.25–8.35 (1H, m), 8.37 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.90–9.02 (1H, m), 9.82 (1H, br. s), 11.78 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 531 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 275]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)- $N^1$ -メチルエタンジアミド 塩酸塩



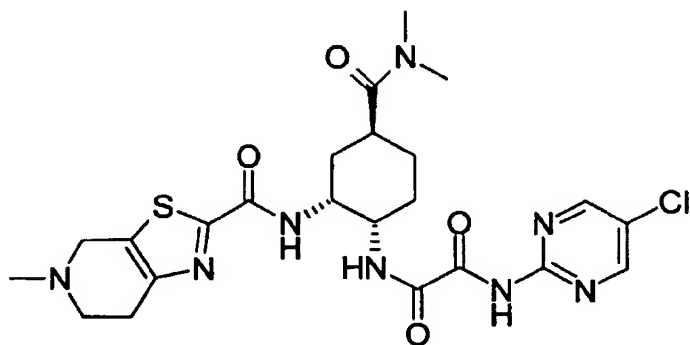


実施例 191 に記載した方法と同様にして、参考例 390 で得た化合物を加水分解し、参考例 253 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.32–1.97 (6H, m), 2.42–2.51 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.00–4.80 (8H, m), 7.45 (1H, br. s), 7.88–7.97 (1H, m), 8.25–8.41 (2H, m), 8.78–8.91 (1H, m).

MS (FAB)  $m/z$  : 562 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 276]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリミジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

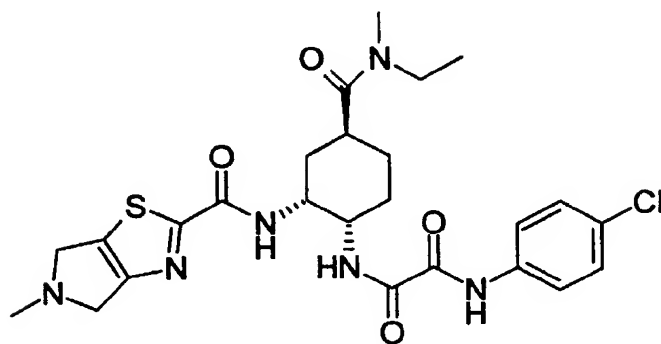


実施例 1 9 1 に記載した方法と同様にして参考例 3 9 1 で得た化合物を加水分解し、参考例 2 5 3 で得た化合物と縮合後、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 3 8 – 2. 1 0 (7H, m), 2. 7 7 (3H, s), 2. 9 0 (3H, s), 2. 9 3 (3H, s), 3. 0 4 – 4. 8 0 (8H, m), 8. 6 0 – 8. 7 0 (2H, m), 8. 8 2 (2H, s), 9. 0 8 (1H, br. s), 10. 6 4 (1H, s), 11. 5 7 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 2 7 7]  $N^1$  – (4 – クロロフェニル) –  $N^2$  – ((1S, 2R, 4S) – 4 – { [エチル (メチル) アミノ] カルボニル} – 2 – { [(5 – メチルー 5, 6 – ジヒドロ – 4H – ピロロ [3, 4 – d] チアゾール – 2 – イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



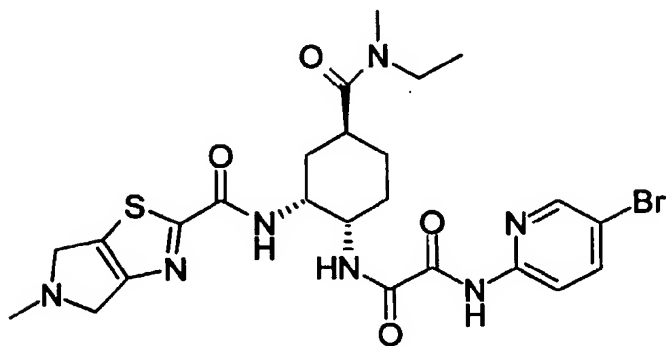
参考例 3 9 2 で得た化合物を参考例 2 5 3 に記載された方法と同様に還元し、実施例 1 9 5 に記載された方法と同様にして、参考例 2 4 2 で得た化合物を加水分解して得られたカルボン酸と縮合し、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0. 9 6, 1. 0 2 (3H, each t,  $J = 7. 0 \text{ Hz}$ ), 1. 4 7 – 1. 5 8 (1H, m), 1. 6 5 – 1. 7 7 (3

H, m), 1.98–2.08 (2H, m), 2.76–2.91 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.19–3.41 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.42 (1H, br. s), 4.46–4.94 (4H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.74–8.80 (1H, m), 9.02 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 10.82 (1H, s), 12.41 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 547 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例278] N<sup>1</sup>–(5–プロモピリジン–2–イル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}–2–{[(5–メチル–5, 6–ジヒドロ–4H–ピロロ[3, 4–d]チアゾール–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

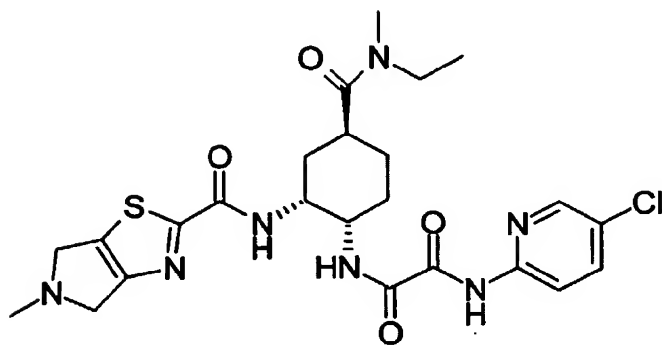


実施例277に記載した方法と同様にして、参考例392で得た化合物と参考例262で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.90–1.08 (3H, m), 1.40–2.13 (6H, m), 2.70–3.53 (13H, m), 3.92–4.08 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 8.50–8.55 (1H, m), 8.68–8.78 (1H, m), 9.12–9.18 (1H, m), 10.26 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$  : 592 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 279] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-{[エチル(メチル)アミノ]カルボニル}-2-{[(5-メチル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



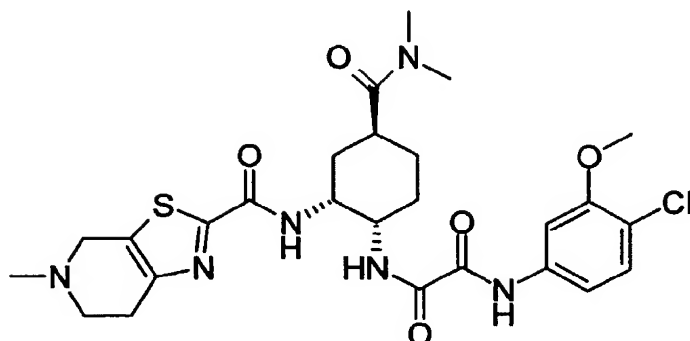
実施例 277 に記載した方法と同様にして、参考例 392 で得た化合物と参考例 243 で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : [0.95 (t, J=7.0 Hz), 1.01 (t, J=6.8 Hz), 3H], 1.45-1.72 (4H, m), 1.96-2.07 (2H, m), 2.74-2.90 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.18-3.40 (2H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.54-4.90 (4H, m), 8.00 (2H, br. s), 8.45 (1H, s), 8.70-8.75 (1H, m), 9.15 (1H, br. s), 10.27 (1H, br. s), 12.29 (1H, br. s).

MS (ESI)  $m/z$  : 548 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例 280] N<sup>1</sup>-(4-クロロ-3-メトキシフェニル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)

カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

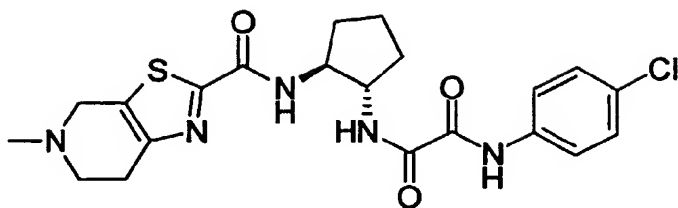


実施例 2 に記載した方法と同様にして参考例 395 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物を縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.46–1.54 (1H, m), 1.67–1.77 (3H, m), 2.01–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.92–2.98 (7H, m), 3.21 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.80 (3H, s), 3.98–4.03 (1H, m), 4.42–4.50 (2H, m), 4.69 (1H, br. s), 7.37 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.06 (1H, br. s), 10.77 (1H, s), 11.44 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 281]  $\text{N}^1$ -(4-クロロフェニル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{R}^*, 2\text{R}^*)$ -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド 塩酸塩

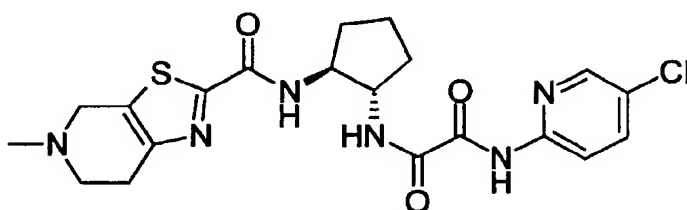


実施例 195 に記載した方法と同様にして、参考例 242 で得た化合物を加水分解した後、参考例 62 で得た化合物と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.65–1.73 (4H, m), 1.91–1.96 (2H, m), 2.91 (3H, s), 3.15 (2H, br. s), 3.49 (1H, br. s), 3.66 (1H, br. s), 4.32–4.42 (3H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.40 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.76 (1H, s), 11.32 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$  : 462 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 282]  $N^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $N^2$ -( $(1R^*, 2R^*)$ -2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロペンチル)エタンジアミド 塩酸塩



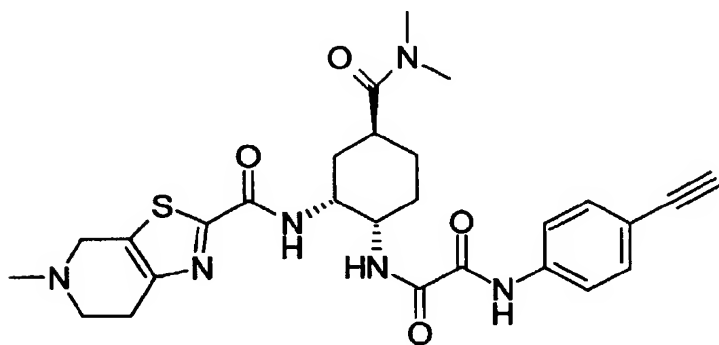
実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 62 で得た化合物と参考例 266 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.71 (4H, br. s), 1.96 (2H, br. s), 2.90 (3H, s), 3.14 (1H, br. s), 3.21 (1H, br. s), 3.47 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 4.34–4.45 (3H, m), 4.66 (1H, br. s), 7.99–8.06 (2H, m), 8.43–8.44 (1H, m), 8.94 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 10.20 (1H, br. s), 11.78 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 463 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例283]  $N^1$ -(1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)- $N^2$ -(4-エチニルフェニル)エタンジアミド



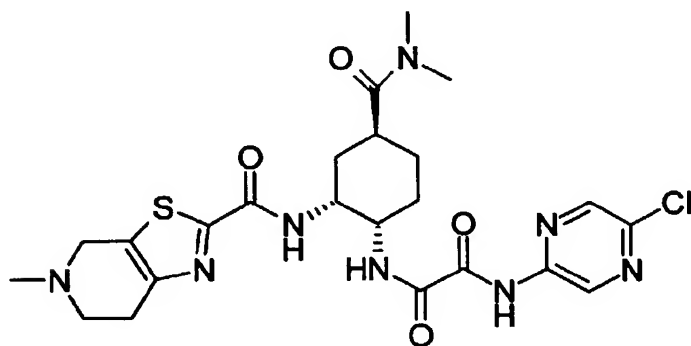
実施例263に記載した方法と同様にして、参考例252で得た化合物と参考例397で得た化合物を縮合し、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67–2.16 (6H, m), 2.51 (3H, s), 2.76–2.91 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.07 (1H, s), [3.65 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ) ABパターン], 4.09–4.

1.6 (1H, m), 4.72–4.75 (1H, m), 7.42–7.46 (3H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 9.36 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 537 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例284] N<sup>1</sup>–(5–クロロピラジン–2–イル)–N<sup>2</sup>–((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



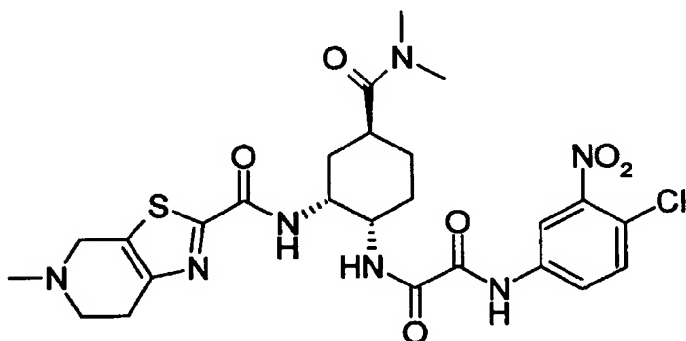
参考例97に記載した方法と同様にして、参考例253で得た化合物と参考例399で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H–NMR (DMSO–d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.44–1.52 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.00–2.10 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.91–2.97 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.48 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.97–4.02 (1H, m), 4.40–4.46 (2H, m), 4.68 (1H, br. s), 8.64 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.02 (1H, s), 9.21 (1H, br. s), 10.91 (1H, br. s), 11.50 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 549 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.



[実施例 285]  $N^1$ -(4-クロロ-3-ニトロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

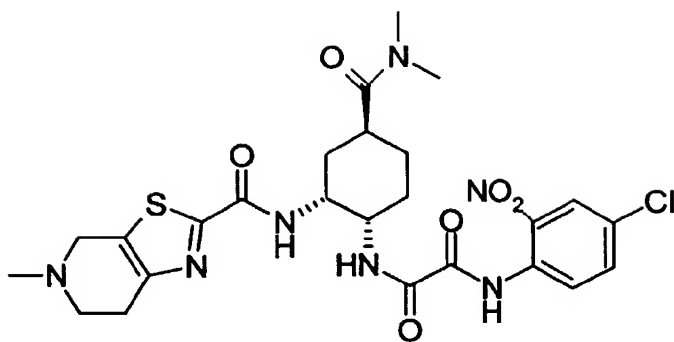


参考例 97 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 400 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.44-1.53 (1H, m), 1.66-1.73 (3H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.89-3.05 (7H, m), 3.20 (2H, br. s), 3.55 (2H, br. s), 4.00 (1H, br. s), 4.44 (1H, br. s), 4.52 (2H, br. s), 7.75 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.59 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.07 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 11.24 (1H, s), 11.58 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 592 ( $M+H$ ) $^+$ .

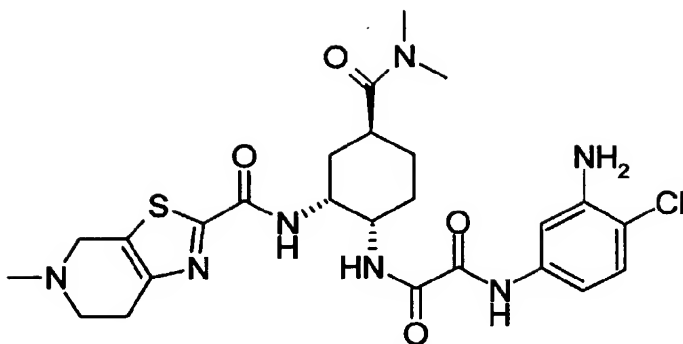
[実施例 286]  $N^1$ -(4-クロロ-2-ニトロフェニル)- $N^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



実施例 208 に記載した方法と同様にして、参考例 253 で得た化合物と参考例 401 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.46–1.54 (1H, m), 1.66–1.77 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.90–2.93 (7H, m), 3.17–3.28 (2H, m), 3.49 (1H, br. s), 3.68 (1H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m), 4.41 (1H, br. s), 4.46 (1H, br. s), 4.68 (1H, br. s), 7.89 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.20–8.21 (2H, m), 8.73 (1H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 9.28 (1H, br. s), 11.49 (1H, br. s), 11.56 (1H, s).  $\text{MS (FAB)} m/z$ : 592 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 287]  $\text{N}^1$ –(3–アミノ–4–クロロフェニル)– $\text{N}^2$ –((1S, 2R, 4S)–4–[(ジメチルアミノ)カルボニル]–2–{[(5–メチル–4, 5, 6, 7–テトラヒドロチアゾロ[5, 4–c]ピリジン–2–イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



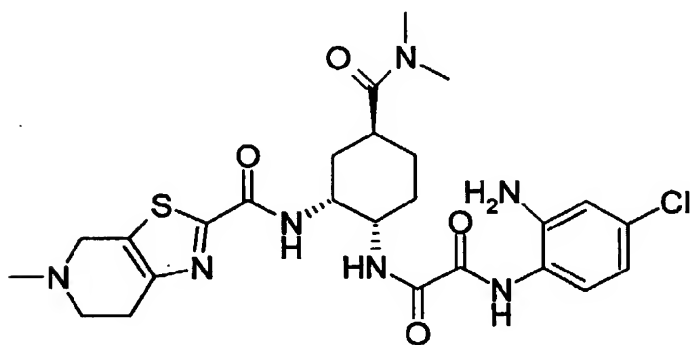
実施例 285 で得た化合物 (236 mg) をエタノール (25 ml) に溶かし、触媒量のラネーニッケルを加えて水素雰囲気下室温で 17 時間攪拌した。その後触媒量のラネーニッケルを追加し、さらに 7 時間攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 23:2) で精製し、淡黄色固体 (101 mg) を得た。これを塩化メチレンに溶かし、1 規定塩酸エタノール溶液 (360  $\mu$ l) を加えた。溶媒を減圧下に留去し、残さに少量のメタノールを加え、超音波を照射しつつ、ジエチルエーテルを滴下した。生じた沈殿をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (95 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 4 5-1. 5 3 (1H, m) , 1. 6 6-1. 7 3 (3H, m) , 1. 9 7-2. 1 0 (2H, m) , 2. 7 8 (3H, s) , 2. 9 1-2. 9 4 (7H, b r. s) , 3. 1 1-3. 1 9 (1H, m) , 3. 2 9 (1H, b r. s) , 3. 4 8 (1H, b r. s) , 3. 6 9 (1H, b r. s) , 3. 9 5-4. 0 2 (1H, m) , 4. 4 4 (2H, b r. s) , 4. 6 8, 4. 7 2 (1H, e a c h b r. s) , 4. 8 6 (2. 5H, b r. s) , 6. 9 8 (1H, d d, J=8. 5, 1. 9 Hz) , 7. 1 4 (1H, d, J=8. 5 Hz) , 7. 3 5, 7. 3 8 (1H, e a c h b r. s) , 8. 7 2-8. 7 7 (1H, m) , [8. 9 1 (d, J=7. 8 Hz) , 8. 9 9 (d, J=8. 5 Hz) , 1H] , 10. 4 5, 10. 4 7 (1H, e a c h

br. s), 11.74 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例288] N<sup>1</sup>-(2-アミノ-4-クロロフェニル)-N<sup>2</sup>-( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩



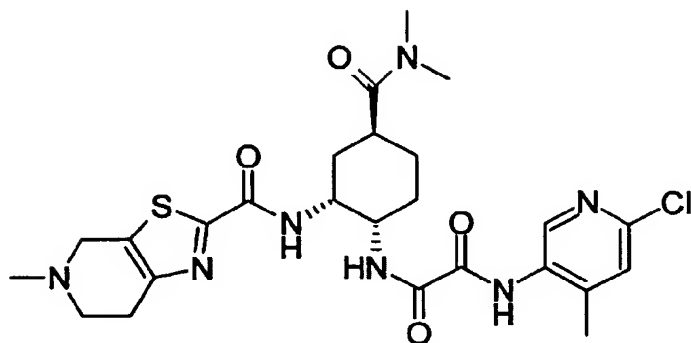
実施例287に記載した方法と同様にして、実施例286で得た化合物より標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45-1.77 (4H, m), 2.06-2.09 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.92 (7H, br. s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.26-3.28 (1H, m), 3.48 (1H, br. s), 3.70 (1H, br. s), 4.00-4.44 (5.7H, m), 4.70, 4.74 (1H, each br. s), 6.63-6.66 (1H, m), 6.85 (1H, br. s), 7.18-7.21 (1H, m), 8.77-8.81 (1H, m), [8.97 (d, J=7.8 Hz), 9.06 (d, J=8.1 Hz), 1H], 9.98 (1H, s), 11.60 (1H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例289] N<sup>1</sup>-(6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル)-N<sup>2</sup>-

( (1 S, 2 R, 4 S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

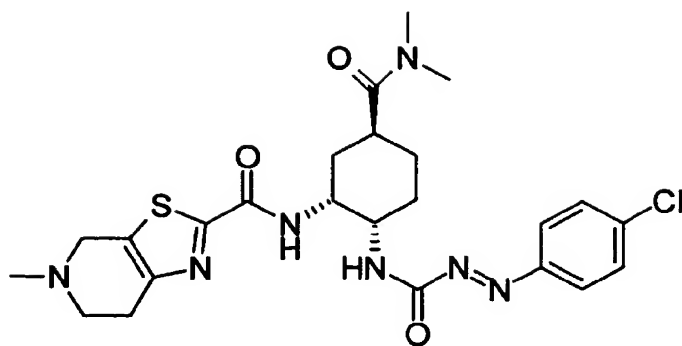


実施例 199 に記載した方法と同様にして、参考例 270 で得た化合物と参考例 402 で得た化合物を縮合した後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.54 (1H, m), 1.65–1.77 (3H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.89–2.93 (7H, m), 3.19 (2H, br. s), 3.54 (2H, br. s), 3.99–4.04 (1H, m), 4.40–4.42 (1H, m), 4.50 (2H, br. s), 7.49 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.48 (1H, s), 11.40 (0.9H, br. s).

MS (FAB)  $m/z$ : 562 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 290] N - { (1 R, 2 S, 5 S) - 2 - ( { [ (E) - 2 - (4 - クロロフェニル) ジアゼニル] カルボニル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩



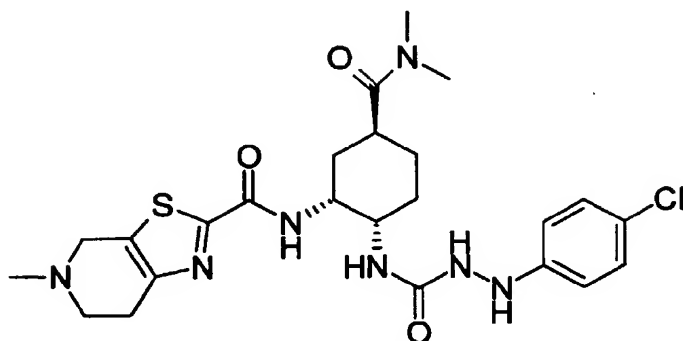
参考例 252 で得た化合物 (700 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (200 mg) を加え、1 気圧の水素雰囲気下、室温で 2 日間攪拌後、濾過し、濾液を濃縮して得られたアミンの N, N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) 溶液に参考例 405 で得た化合物 (470 mg) を加え、95℃ にて 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml)、水 (50 ml) 及び塩化メチレン (30 ml) を加え、分液後、水層を塩化メチレン (2×20 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=12:1) を用いて精製し、1 規定塩酸で処理することにより、標題化合物 (100 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40–1.60 (1H, m), 1.65–2.05 (5H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.32 (1H, m), 3.43 (1H, br. s), 3.69 (1H, br. s), 3.95 (1H, br. s), 4.45 (1H, br. s), 4.60–4.80 (2H, m), 7.68 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, br. s), 8.68 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.40–11.80 (1H, br.).

MS (ESI)  $m/z$ : 532 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例 291] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({[2-(4-クロロフ

エニル) ヒドラジノ} カルボニル} アミノ) - 5 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

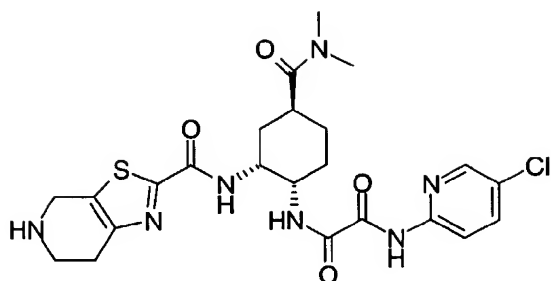


実施例 290 に記載した反応において、反応条件を 40℃で 3 日間攪拌の条件に変更することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.50 (1H, m), 1.50–1.80 (3H, m), 1.80–1.97 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80–3.05 (2H, m), 2.91 (6H, s), 3.05–3.30 (2H, m), 3.47 (2H, br. s), 4.30–4.50 (2H, m), 4.72 (1H, t,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 6.40–6.60 (2H, m), 6.55–6.70 (2H, m), 6.95–7.20 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 8.48–8.65 (1H, m), 11.48–11.80 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 292]  $\text{N}^1$  - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) -  $\text{N}^2$  - ((1S, 2R, 4S) - 4 - [(ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - {[(4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ} シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩

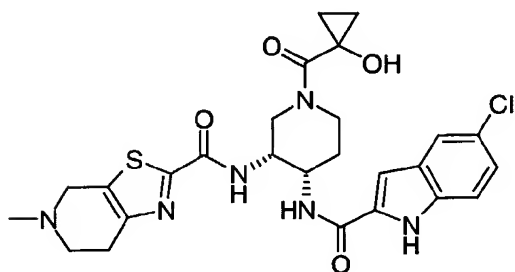


実施例 17 に記載された方法と同様にして、参考例 34 で得た化合物と、参考例 420 で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.55 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.10 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.85–3.00 (4H, m), 3.11 (2H, br s), 3.40–3.55 (2H, m), 3.95–4.07 (1H, m), 4.37–4.45 (1H, m), 4.48 (2H, br s), 8.00–8.01 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 8.43–8.47 (1H, m), 9.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.43 (2H, br s), 10.27 (1H, s).

MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 293] N- { (3R\*, 4S\*) -4- { [(5-クロロインドール-2-イル) カルボニル] アミノ} -1- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) カルボニル] ピペリジン-3-イル} -5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



実施例 150 に記載された方法と同様にして、実施例 118 で得た化合物と 1

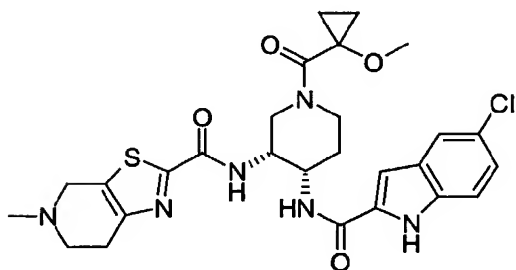


ーヒドロキシー１－シクロプロパンカルボン酸を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.60–0.90 (3H, br), 0.92–1.03 (1H, m), 1.71–1.84 (1H, m), 1.85–2.03 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.80 (7H, m), 4.05–4.80 (5H, m), 6.28–6.42 (1H, br), 7.09 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.14–8.29 (1H, br), 8.41 (1H, br d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例294] N-{(3R\*, 4S\*)-4-{[(5-クロロインドール-2-イル)カルボニル]アミノ}-1-[(1-メトキシシクロプロピル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

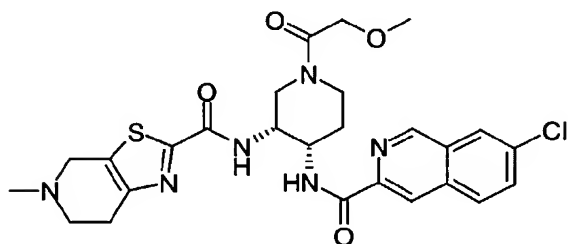


実施例150に記載された方法と同様にして、実施例118で得た化合物と参考例409で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.65–1.05 (4H, m), 1.74–1.88 (1H, m), 1.92–2.10 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.00–3.80 (10H, m), 4.05–4.83 (6H, m),

7.08 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.08–8.30 (1H, br), 8.41 (1H, br d,  $J=7.8$  Hz), 10.60–10.80 (0.5H, br), 10.85–11.05 (0.5H, br), 11.84 (1H, s).

[実施例295] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩



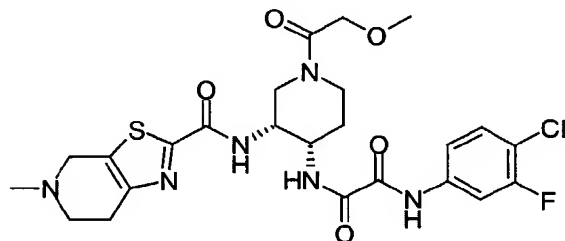
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例410で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60–1.80 (1H, m), 2.13–2.38 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00–3.87 (10H, m), 3.89–4.10 (2H, m), 4.15–4.58 (4H, m), 4.60–4.78 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70–8.95 (1H, m), 9.05–9.29 (1H, m), 9.36 (1H, s), 11.20–11.40 (0.5H, br), 11.45–11.65 (0.5H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 557 ( $M+H$ ) $^+$ .

[実施例296]  $N^1$ -(4-クロロ-3-フルオロフェニル)- $N^2$ -((3R,

4 S) - 1 - (2 - メトキシアセチル) - 3 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン - 4 - イル) エタンジアミド 塩酸塩

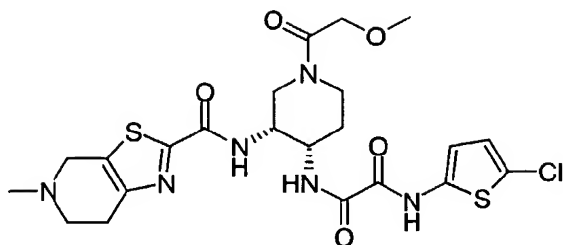


実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 4 1 1 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 6 0 - 1. 7 2 (1 H, m), 1. 9 8 - 2. 2 1 (1 H, m), 2. 9 1 (3 H, s), 3. 0 0 - 3. 5 2 (9 H, m), 3. 5 6 - 4. 0 5 (3 H, m), 4. 0 8 - 4. 5 0 (4 H, m), 4. 6 0 - 4. 7 8 (1 H, br), 7. 5 6 (1 H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7. 7 0 (1 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 9 1 (1 H, dd,  $J=8.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 8. 5 0 - 8. 7 2 (1 H, m), 9. 1 5 - 9. 3 5 (1 H, m), 11. 0 2 (1 H, s), 11. 1 5 - 11. 3 3 (0. 5 H, br), 11. 3 5 - 11. 5 0 (0. 5 H, br).

MS (FAB)  $m/z$ : 567 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 9 7]  $\text{N}^1$  - (5 - クロロ - 2 - チエニル) -  $\text{N}^2$  - ( (3 R, 4 S) - 1 - (2 - メトキシアセチル) - 3 - { [ (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] アミノ } ピペリジン - 4 - イル) エタンジアミド 塩酸塩

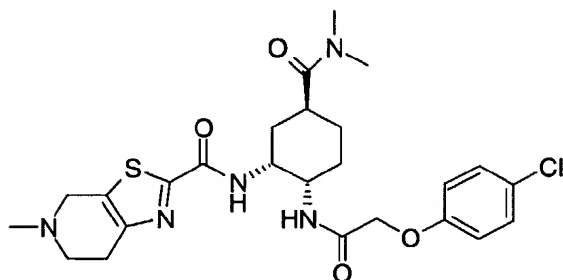


実施例 2 1 9 に記載された方法と同様にして、参考例 4 1 2 で得た化合物を 4 規定塩酸ジオキサン溶液で処理し、脱保護後、参考例 1 0 で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 6 0 – 1. 7 3 (1H, m), 1. 9 6 – 2. 1 9 (1H, m), 2. 9 1 (3H, s), 3. 0 4 – 3. 5 4 (9H, m), 3. 6 0 – 4. 0 5 (3H, m), 4. 0 7 – 4. 3 4 (3H, m), 4. 3 5 – 4. 5 4 (1H, br), 4. 6 0 – 4. 8 0 (1H, br), 6. 8 9 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 6. 9 3 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 8. 4 8 – 8. 7 0 (1H, m), 9. 1 8 – 9. 4 0 (1H, m), 12. 3 1 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 2 9 8] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - { [2 - (4-クロロフェノキシ) アセチル] アミノ} - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル} - 5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチアゾロ [5, 4 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩

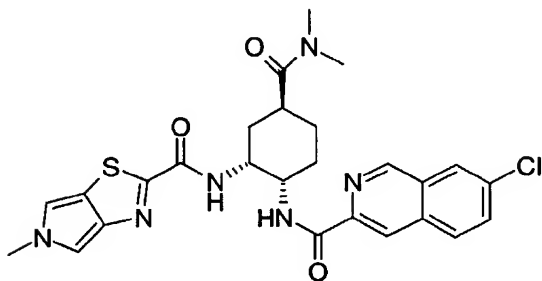


実施例 2 2 3 に記載された方法と同様にして、参考例 2 5 2 で得た化合物を還元し、p-クロロフェノキシ酢酸と縮合し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.35–1.47 (1H, m), 1.55–1.90 (5H, m), 2.77 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98–3.10 (1H, m), 3.10–3.80 (3H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 4.35–4.50 (4H, m), 4.50–4.80 (1H, br), 6.85 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.15–7.35 (1H, br), 7.88–8.03 (1H, br), 8.46 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.30–11.65 (1H, br).  
 MS (FAB)  $m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例299] 7-クロロ-N-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)-3-イソキノリンカルボキサミド 塩酸塩



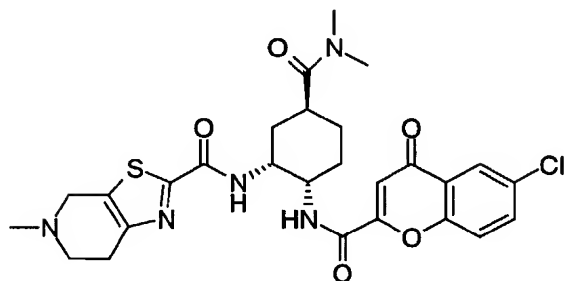
参考例413で得た化合物を加水分解して得たカルボン酸のリチウム塩と、参考例146で得た化合物を酸処理して脱保護した化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00–1.11 (2H, m), 1.45–1.60 (1H, m), 1.65–1.85 (1H, m), 1.95–2.06 (1H, m), 2.10–2.24 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.87–3.02 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.16–4.27 (1H, m), 4.45–4.56 (1H, m), 7.03

(1H, s), 7.55 (1H, s), 7.87 (1H, br d, J=8.3 Hz), 8.24 (1H, br d, J=8.8 Hz), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.85 (1H, br d, J=7.6 Hz), 9.01 (1H, br d, J=7.8 Hz), 9.28 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 539 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例300] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[ (6-クロロ-4-オキソ-4H-クロメン-2-イル) カルボニル] アミノ]-5-[(ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

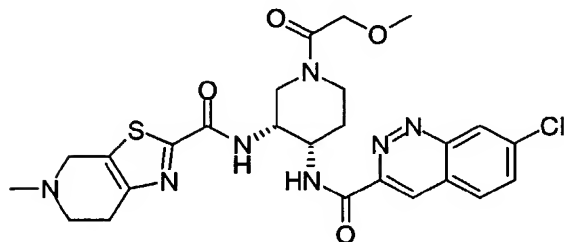


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例417で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例10で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.40-1.53 (1H, m), 1.67-2.04 (5H, m), 2.40-2.53 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.09-3.22 (3H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.34-4.49 (1H, m), 4.58-4.76 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.59-7.70 (1H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.52-8.60 (1H, m), 8.80-8.90 (1H, m), 11.10-11.25 (0.5H, br), 11.40-11.55 (0.5H, br).

MS (ESI)  $m/z$  : 572 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例301] 7-クロロ-N-((3R, 4S)-1-(2-メトキシアセチル)-3-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-4-イル)-3-シンノリンカルボキサミド 塩酸塩

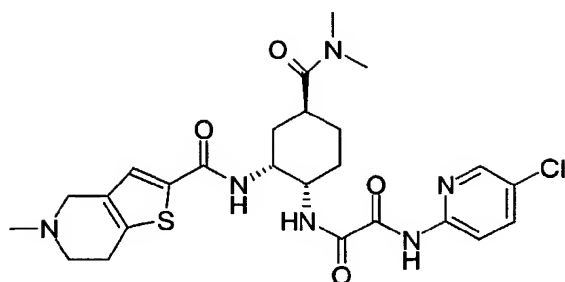


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例418で得た化合物を4規定塩酸ジオキサン溶液で処理して得られた化合物と参考例10で得た化合物を縮合した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.22-3.82 (7H, m), 3.88-4.80 (5H, m), 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 7.42 (1H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, d, J=1.9Hz), 8.29 (1H, br s), 8.40-8.50 (1H, m), 11.20-11.50 (1H, br m), 11.85 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  : 558 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例302] N<sup>1</sup>-(5-クロロピリジン-2-イル)-N<sup>2</sup>-((1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド 塩酸塩

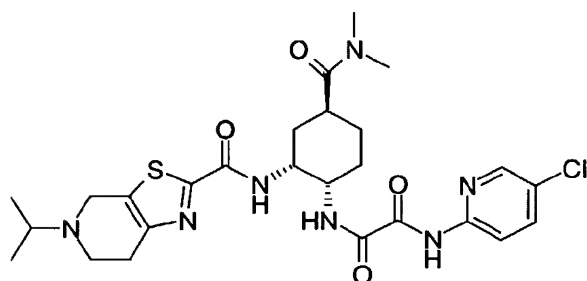


参考例 4 2 1 で得た化合物を塩酸を用いて脱保護し、実施例 1 8 に記載された方法と同様にして、メチル化した後、塩酸処理して標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1. 4 2 – 1. 5 8 (1 H, m) , 1. 5 9 – 1. 8 0 (3 H, m) , 1. 8 3 – 1. 9 5 (1 H, m) , 1. 9 7 – 2. 1 0 (1 H, m) , 2. 7 8 (3 H, s) , 2. 8 9 (3 H, s) , 2. 9 6 (3 H, s) , 3. 0 0 – 3. 1 0 (1 H, m) , 3. 1 0 – 3. 2 0 (2 H, m) , 3. 4 5 – 3. 8 0 (1 H, m) , 3. 9 0 – 4. 0 0 (2 H, m) , 4. 0 0 – 4. 5 0 (3 H, m) , 7. 7 7 (1 H, s) , 7. 9 5 – 8. 0 5 (3 H, m) , 8. 4 4 (1 H, t,  $J=1. 6 \text{ Hz}$ ) , 8. 9 0 (1 H, d,  $J=8. 6 \text{ Hz}$ ) , 10. 2 5 (1 H, s) , 11. 1 2 (1 H, br s) .

MS (ESI)  $m/z$  : 5 4 7 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 3 0 3]  $\text{N}^1$  – (5 – クロロピリジン – 2 – イル) –  $\text{N}^2$  – ( (1 S, 2 R, 4 S) – 4 – [ (ジメチルアミノ) カルボニル] – 2 – { [ (5 – イソプロピル – 4, 5, 6, 7 – テトラヒドロチアゾロ [5, 4 – c] ピリジン – 2 – イル) カルボニル] アミノ } シクロヘキシル) エタンジアミド 塩酸塩



実施例 2 に記載された方法と同様にして、参考例 1 4 8 で得た化合物と参考例

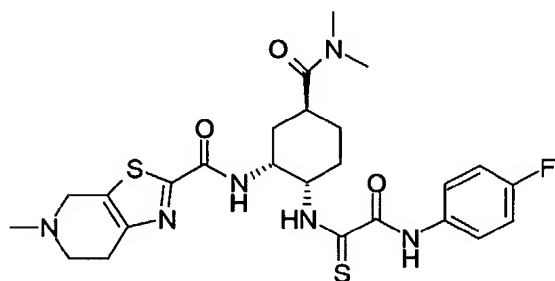


420で得た化合物を縮合後、塩酸で処理することにより、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.30–1.40 (6H, m), 1.38–1.58 (1H, m), 1.59–1.82 (3H, m), 1.95–2.13 (2H, m), 2.40–2.65 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.87–3.55 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.60–3.82 (2H, m), 3.93–4.04 (1H, m), 4.37–4.55 (2H, m), 4.55–4.72 (1H, m), 7.94–8.10 (2H, m), 8.43 (1H, s), 8.64–8.77 (1H, m), 9.12 (1/2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 9.24 (1/2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.22 (1/2H, s), 10.26 (1/2H, s), 11.25 (1/2H, br s), 11.44 (1/2H, br s).

MS (FAB)  $m/z$ : 578 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例304] N-((1R, 2S, 5S)-5-[ (ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{ [2-(4-フルオロアニリノ)-2-オキソエタンチオイル]アミノ}シクロヘキシル)-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



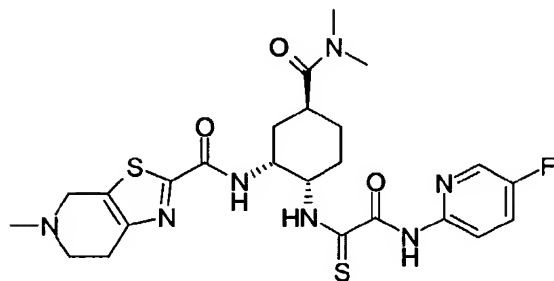
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例424で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.60 (1H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.3

5 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.60–3.80 (1H, m), 4.35–4.50 (1H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 4.60–4.80 (2H, m), 7.20 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, dd,  $J=9.0, 5.1\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, br), 10.42 (1H, s), 10.93 (1H, br), 11.28 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 547 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例305] N-[(1R, 2S, 5S)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-(2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル)アミノ)シクロヘキシル]-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩



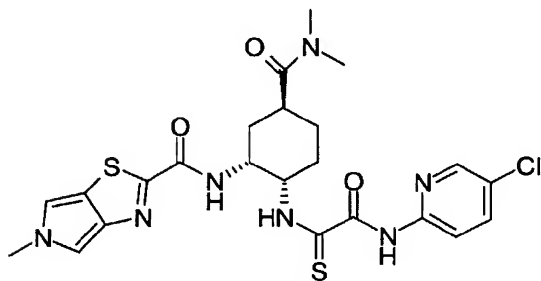
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例427で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例10で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.43–1.57 (1H, m), 1.64–1.87 (3H, m), 2.00 (1H, br s), 2.17–2.34 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.95–3.10 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.40–3.60 (1H, m), 3.68 (1H, br s), 4.44 (1H, br

s), 4.45–4.56 (1H, m), 4.60–4.73 (2H, m), 7.80–7.90 (1H, m), 8.08 (1H, dd,  $J=9.1, 3.9$  Hz), 8.41 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 8.79 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 10.49 (1H, s), 11.07 (1H, br s), 11.69 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[実施例306] N-{(1R, 2S, 5S)-2-({2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]-2-オキソエタンチオイル}アミノ)-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル)-5-メチル-5H-ピロロ[3,4-d]チアゾール-2-カルボキサミド



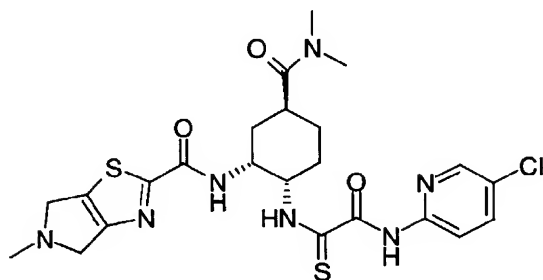
実施例219に記載された方法と同様にして、参考例428で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、参考例293で得た化合物と縮合し、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.45–1.58 (1H, m), 1.63–1.73 (2H, m), 1.73–1.87 (2H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.20–2.35 (1H, m), 2.79 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.96–3.10 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.48–4.58 (1H, m), 4.60–4.70 (1H, m), 7.05 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J=8.9, 2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 10.57 (1H, s), 11.13 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).

z) .

MS (FAB)  $m/z$  : 548 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例307] N- { (1R, 2S, 5S) - 2 - ( { 2 - [ (5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] - 2-オキソエタンチオイル } アミノ) - 5 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] シクロヘキシル } - 5-メチル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [3, 4-d] チアゾール-2-カルボキサミド 塩酸塩

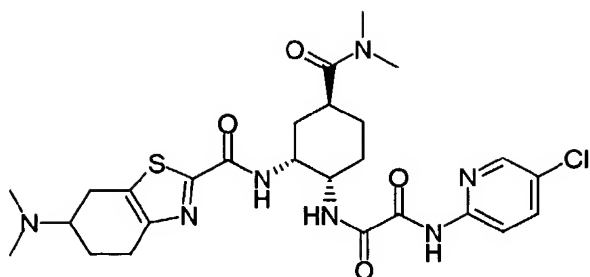


実施例219に記載された方法と同様にして、参考例428で得た化合物を塩酸で処理し、脱保護後、アルゴン雰囲気下にて、参考例293で得た化合物と縮合し、再び塩酸処理することにより標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.42-1.58 (1H, m), 1.65-1.87 (3H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 2.17-2.30 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.98-3.10 (1H, m), 3.07 (3H, s), 4.30-5.00 (6H, m), 8.00-8.10 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=2.4Hz), 8.79 (1H, t, J=7.3Hz), 10.54 (1H, s), 11.04 (1H, d, J=7.8Hz), 12.24 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$  : 550 (M+H)<sup>+</sup>.

[実施例308] N<sup>1</sup>- (5-クロロピリジン-2-イル) -N<sup>2</sup>- [ (1S, 2R, 4S) - 4 - [ (ジメチルアミノ) カルボニル] - 2 - ( { [6- (ジメチルアミノ) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾチアゾール-2-イル] カルボニル } アミノ) シクロヘキシル] エタンジアミド

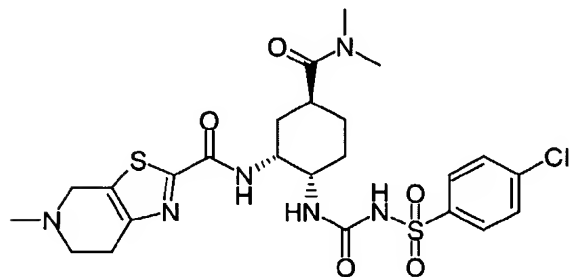


参考例 431 で得た化合物を塩酸で処理して脱保護後、実施例 18 に記載された方法と同様にしてメチル化し、塩酸で処理することにより標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.42–1.58 (1H, m), 1.59–1.80 (3H, m), 1.90–2.12 (3H, m), 2.30–2.45 (1H, m), 2.70–3.00 (11H, m), 2.92 (3H, s), 3.00–3.20 (2H, m), 3.25–3.45 (1H, m), 3.63–3.80 (1H, m), 3.88–4.02 (1H, m), 4.35–4.47 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.42–8.55 (1H, m), 8.60–8.68 (1H, m), 8.93 (1H, dd,  $J=14.5, 8.2\text{ Hz}$ ), 9.19 (1H, dd,  $J=17.7, 8.2\text{ Hz}$ ), 10.28 (1H, s), 10.91 (1H, br s).

MS (ESI)  $m/z$ : 576 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 309] N-{(1R, 2S, 5S)-2-[[{(4-クロロフェニル)スルホニル}アミノ]カルボニル]アミノ}-5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル}-5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボキサミド 塩酸塩

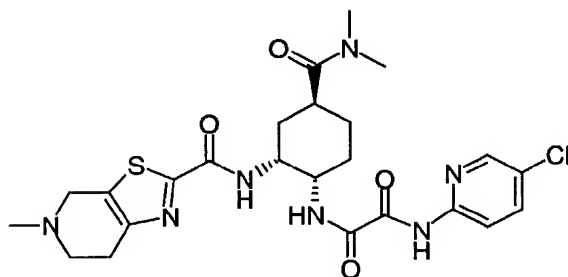


参考例 253 で得た化合物 (328.0 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にイソシアン酸 4-クロロフェニルスルホニル エステル (148  $\mu$ l) を加え、室温下 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を分取用シリカゲル薄層カラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール=9：1) にて精製した。得られた生成物をエタノール (2 ml) 及び塩化メチレン (2 ml) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0.25 ml) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジエチルエーテルで固化し、標題化合物 (104.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.25–1.45 (1H, m), 1.45–1.80 (5H, m), 2.76 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.00–3.80 (6H, m), 4.35–4.85 (3H, m), 6.53 (1H, br s), 7.66 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.50–8.82 (1H, m), 10.64 (1H, br s), 11.10–11.80 (1H, br).

MS (ESI)  $m/z$ : 583 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[実施例 310]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( (1S, 2R, 4S)-4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド

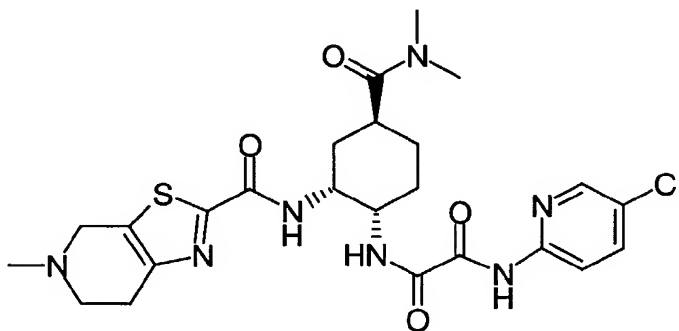


実施例 2 の方法と同様にして、参考例 435 で得た化合物と参考例 10 で得た化合物から、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–1.98 (3H, m), 2.00–2.16 (3H, m), 2.52 (3H, s), 2.78–2.90 (3H, m), 2.92–2.98 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.69 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 4.07–4.15 (1H, m), 4.66–4.72 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, dd,  $J=8.8, 0.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, dd,  $J=2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[実施例 311]  $\text{N}^1$ -(5-クロロピリジン-2-イル)- $\text{N}^2$ -( $(1\text{S}, 2\text{R}, 4\text{S})$ -4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]-2-{[(5-メチルー4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4- $c$ ]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノ}シクロヘキシル)エタンジアミド p-トルエンスルホン酸塩 1水和物



実施例 310 で得た化合物 6. 2 g を塩化メチレン (120 ml) に溶解し、1 mol/L p-トルエンスルホン酸-エタノール溶液 (11.28 ml) を加え、溶媒を留去した。残渣に 15% 含水エタノール (95 ml) を加え、60℃ にて攪拌し、溶解した。その後、室温まで冷却し、1 日攪拌した。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄後、室温にて 2 時間減圧乾燥し、標題化合物 (7.4 g)

を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.45–1.54 (1H, m), 1.66–1.78 (3H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.91–3.02 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.13–3.24 (2H, m), 3.46–3.82 (2H, m), 3.98–4.04 (1H, m), 4.43–4.80 (3H, m), 7.11 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 9.10–9.28 (1H, br), 10.18 (1H, br), 10.29 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$ : 548 ( $M+H$ ) $^+$

元素分析:  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

理論値: C; 50.43, H; 5.46, N; 13.28, Cl; 4.80, S; 8.69

実測値: C; 50.25, H; 5.36, N; 13.32, Cl; 4.93, S; 8.79

mp (分解): 245~248℃。

[試験例1] ヒトFXa阻害作用 ( $\text{IC}_{50}$ 値) の測定

96ウェル(穴)マイクロプレートの各ウェルに、適宜段階的に濃度を設定した検体5%DMSO溶液10 $\mu\text{l}$ 、トリス緩衝液(100mMトリス、200mM塩化カリウム、0.2%BSA、pH7.4)40 $\mu\text{l}$ 、0.0625U/mlのヒトFXa(Enzyme Research Laboratories, Inc.、トリス緩衝液に溶解および希釈)10 $\mu\text{l}$ を添加した後、750 $\mu\text{M}$ のS-2222水溶液(Chromogenix社)40 $\mu\text{l}$ を添加し、室温で405nmにおける吸光度を10分間測定して、吸光度の増加( $\Delta\text{OD}/\text{分}$ )を求めた。コントロールには検体の代わりにトリス緩衝液を用いた。



下式により求めた検体の各最終濃度における阻害率（％）を対数確率紙の縦軸に、検体の最終濃度を横軸にそれぞれプロットして、50％阻害濃度（ $IC_{50}$ 値）を求めた。

$$\text{阻害率（％）} = (1 - \text{検体の} \Delta OD / \text{分} \div \text{コントロールの} \Delta OD / \text{分}) \times 100$$

（結果）表1に、本発明の化合物が強力なFXa阻害作用を有することを示す。

表1

化合物	ヒトFXa 阻害作用 ( $IC_{50}$ 値) : nM	化合物	ヒトFXa 阻害作用 ( $IC_{50}$ 値) : nM
実施例3	86	実施例143	5.8
実施例7	83	実施例164	4.8
実施例11	92	実施例191	1.2
実施例54	4.2	実施例192	2.0
実施例62	3.5	実施例194	5.0
実施例63	2.5	実施例204	1.5
実施例74	1.4	実施例246	3.1
実施例101	26	実施例247	1.9
実施例130	4.5	実施例248	5.4
実施例138	4.4		

#### 〔試験例2〕経口投与後のラット血漿中抗FXa活性の測定

##### (A) 投与および採血

検体10mgを0.5％メチルセルロース（MC）に溶解または懸濁した薬物溶液（1mg/ml）をラットに経口投与した（10ml/kg）。薬物投与の0.5、1、2、4時間後に、50μlの3.13％（w/v）クエン酸三ナトリウム二水和物水溶液を注入した注射筒を用いて、血液0.5mlを頸静脈から採取した（採取血液量：0.45ml）。コントロール群のラットには0.5％MC溶液を投与した後、上記と同様に採血した。各血液サンプルを4℃、1500×gで10分間遠心して血漿を分離した後、下記の血漿中抗FXa活性測定に使用するまで－40℃で保存した。

##### (B) 血漿中FXa阻害活性の測定

血漿中抗FXa活性の測定では、基質としてS-2222を用いて測定した。

トリス緩衝液（100mMトリス、200mM塩化カリウム、0.2%BSA、pH7.4）5456 $\mu$ l、ヒトFXa（2.5U/ml）44 $\mu$ lおよび水550 $\mu$ lを混合した。得られたヒトFXa溶液は、下記の試験に用いた。

96ウェルマイクロプレートの各ウェルに上記の操作（A）で得たラット血漿5 $\mu$ lを添加し、続いて、上記のヒトFXa溶液55 $\mu$ l、750 $\mu$ MのS-2222水溶液40 $\mu$ lを順次添加した直後から、吸光光度計SPECTRAMax 340または190（Molecular Devices Co., U.S.A.）を用いて405nmにおける吸光度を室温で測定し、反応速度（ $\Delta$ OD/分）を求めた。

抗FXa活性、すなわち阻害率（%）は、下式で算出した。

阻害率（%）＝[1－（試料の $\Delta$ OD/分÷コントロール群の $\Delta$ OD/分の平均値）]×100

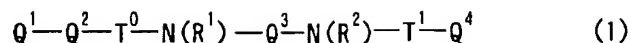
（結果）実施例63、191、192、194および204に記載した化合物は、10mg/kgの経口投与で62%～96%の強い血漿中FXa阻害活性を示した。

#### 産業上の利用可能性

本発明の環状ジアミン誘導体は、強力な活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示すので、医薬、活性化血液凝固第X因子阻害剤、血液凝固抑制剤、血栓または塞栓の予防および／または治療剤、血栓性疾患の予防および／または治療薬、さらには脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)

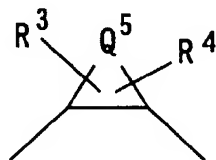


[式中、 $R^1$ および $R^2$ は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

$Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^2$ は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、 $A$ は酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。))を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、

各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、ヒドロシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホ

ニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。）を示し；

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T<sup>0</sup>は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-、基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基-C(=O)-A<sup>1</sup>-N

(R<sup>''</sup>) - (基中、A<sup>1</sup>は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、R<sup>''</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 - C(=O) - NH -、基 - C(=S) - NH -、基 - C(=O) - NH - NH -、基 - C(=O) - A<sup>2</sup> - C(=O) - (基中、A<sup>2</sup>は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基 - C(=O) - A<sup>3</sup> - C(=O) - NH - (基中、A<sup>3</sup>は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基 - C(=O) - C(=NOR<sup>a</sup>) - N(R<sup>b</sup>) -、基 - C(=S) - C(=NOR<sup>a</sup>) - N(R<sup>b</sup>) - (基中、R<sup>a</sup>は水素原子、アルキル基またはアルカノイル基を示し、R<sup>b</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 - C(=O) - N=N -、基 - C(=S) - N=N -、基 - C(=NOR<sup>c</sup>) - C(=O) - N(R<sup>d</sup>) - (基中、R<sup>c</sup>は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、R<sup>d</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基 - C(=N - N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)) - C(=O) - N(R<sup>g</sup>) - (基中、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、R<sup>g</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)] で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

2. 式(1)中、基Q<sup>4</sup>が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有することもあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、置換基を有することもあるピリジニル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することあるピロリル基、置換基を有することあるチアゾリル基、置換基を有することあるオキサゾリル基、置換基を有することあるピリミジニル基、置換基を有することあるテトラゾリル基、置換基を有することあるチエニルエテニル基、置換基を有することあるピリジルエテニル基、置換基を有することあるインデニル基、置換基を有することあるインダニル

基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフリル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することもあるインドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有することもあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-オキシジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、置換基を有することもあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することもあるクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有することもあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある3,4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチア

ゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもある

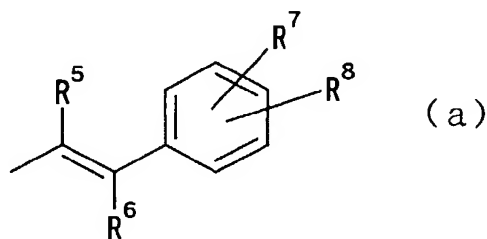


あるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジニル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

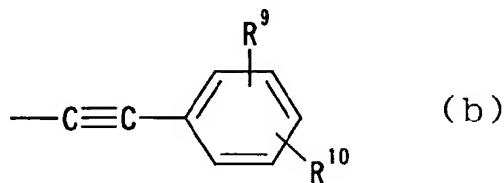
3. 基Q<sup>4</sup>上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および

5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項1または2に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

4. 式(1)中、基 $Q^4$ が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

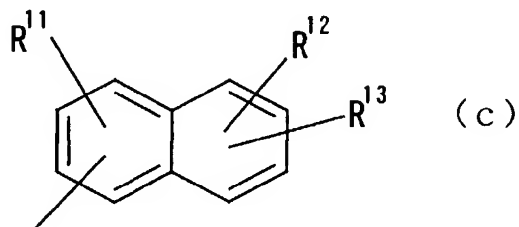


[基中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N、N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

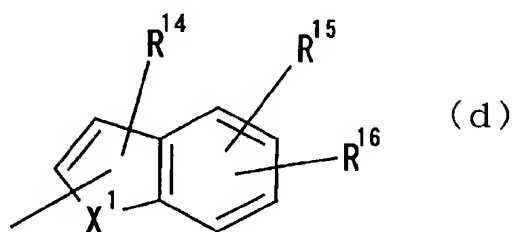


[基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキ

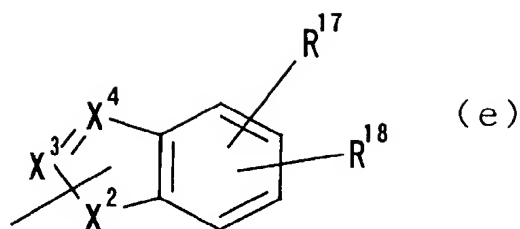
ルカルバモイル基、N，N－ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



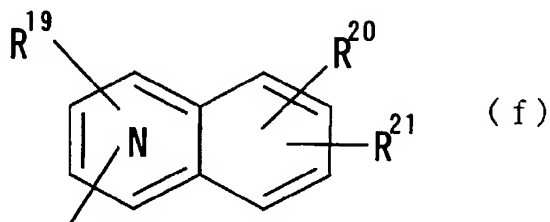
〔基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N－アルキルカルバモイル基、N，N－ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



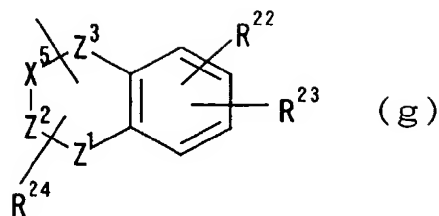
〔基中、 $X^1$ は、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $NOH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N－アルキルカルバモイル基、N，N－ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。〕、



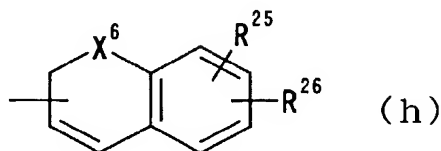
[基中、 $X^2$ は、NH、N、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、



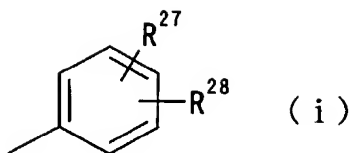
[基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ および $R^{21}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



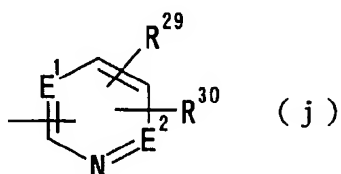
[基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $N$ または $NH$ を示し、 $Z^1$ は $N$ 、 $NH$ または $O$ を示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $C$ または $N$ を示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、 $CH$ 、 $S$ 、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子またはアルキル基を示す。]、



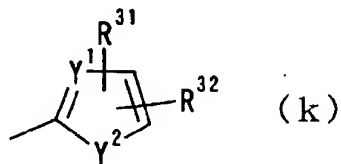
[基中、 $X^6$ は $O$ または $S$ を示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



[基中、 $R^{27}$ および $R^{28}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、

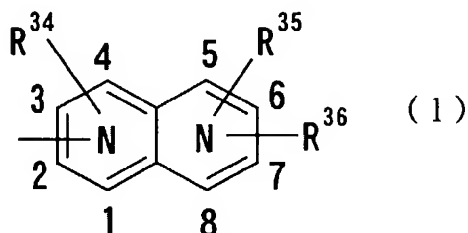


[基中、 $E^1$ 及び $E^2$ は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、



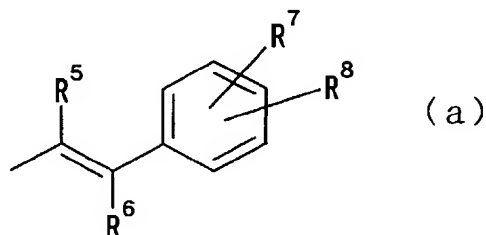
[基中、 $Y^1$ はCHまたはNを示し、 $Y^2$ は、 $-N(R^{33})-$  (基中、 $R^{33}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲ

ン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]、および、



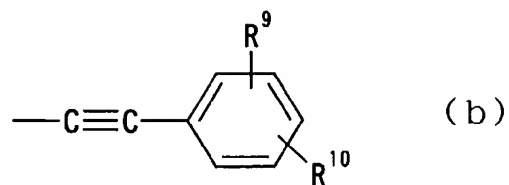
[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>およびR<sup>36</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。]。

5. 式(1)中、基Q<sup>4</sup>が以下のいずれかの基を示すものである請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

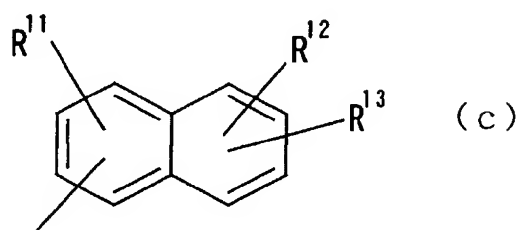


[基中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、R<sup>7</sup>は水素原子を示し、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を

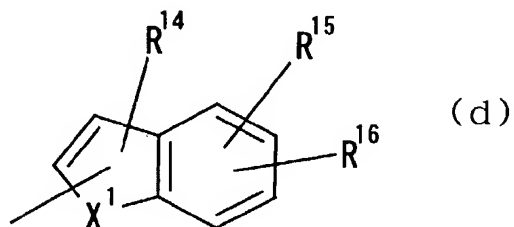
示す。]、



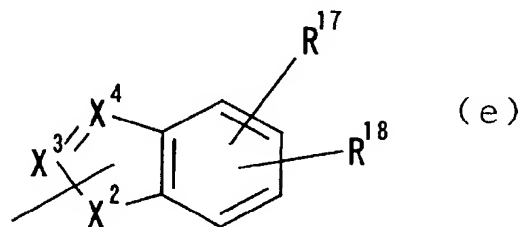
[基中、 $R^9$ は水素原子を示し、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{13}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

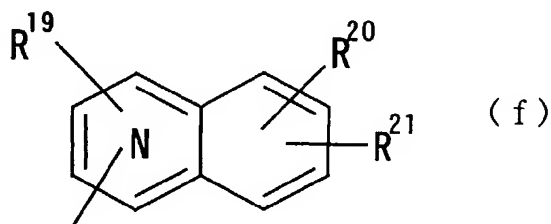


[基中、 $X^1$ は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基またはアルキル基を示し、 $R^{15}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{16}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、

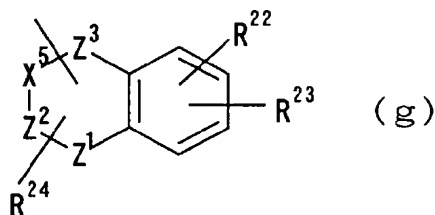




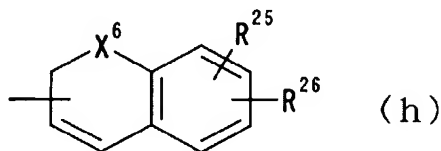
[基中、 $X^2$ は、NH、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ は水素原子を示し、 $R^{18}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。]、



[基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ および $R^{20}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。]、

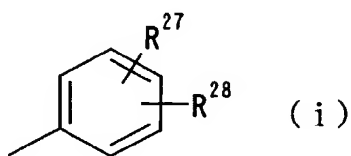


[基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、CH、NまたはNHを示し、 $Z^1$ はN、NHまたはOを示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、CH、CまたはNを示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、CH、S、 $SO_2$ または $C=O$ を示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、 $R^{22}$ は水素原子を示し、 $R^{23}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、 $R^{24}$ は水素原子を示す。]、

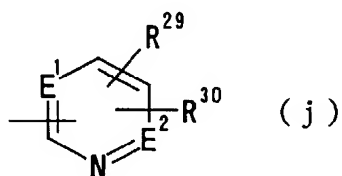


[基中、 $X^6$ はOを示し、 $R^{25}$ は水素原子を示し、 $R^{26}$ は水素原子、ハロゲン原子、

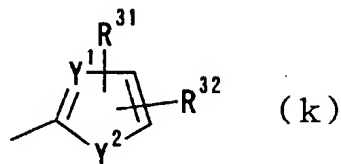
アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



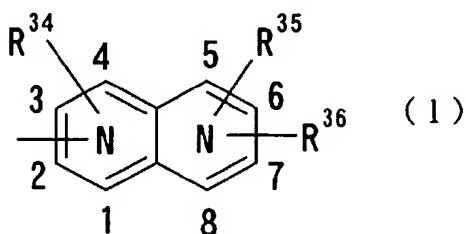
[基中、 $R^{27}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{28}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 $E^1$ および $E^2$ はそれぞれ独立して、NまたはCHを示し、 $R^{29}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{30}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、



[基中、 $Y^1$ はCHまたはNを示し、 $Y^2$ は、 $-N(R^{33})-$  (基中、 $R^{33}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を示す。)、OまたはSを示し、 $R^{31}$ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{32}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。]、および



[基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれ

か1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{35}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{36}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。】。

6. 式(1)中、基 $Q^4$ が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチニルスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブ

ロモベンゾチオフエン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフエン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフエン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフエン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフエン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフエン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オ

キソー 1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソー 1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソー 1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基、5-エチニル-2-チアゾリル基、2-クロロチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ〔2, 3-b〕ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ〔2, 3-b〕ピロー

ル-5-イル基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

7. 式(1)中、基Q'が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

8. 式(1)中、基Q'が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、

置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

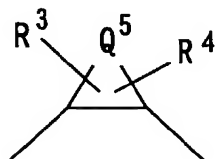
9. 基Q'上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>カルボキシアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5～6員の複素環式基、5～6員の複素環式基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基および5～6員の複素環式基-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基から選ばれる1～3個である請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

10. 式(1)中、基T'がカルボニル基、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-(基中、R'は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)である請求項1～

9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

11. 式(1)中、基T'が基 $-C(=O)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=S)-C(=O)-N(R')$ 、基 $-C(=O)-C(=S)-N(R')$ または基 $-C(=S)-C(=S)-N(R')$ （基中、 $R'$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。）である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

12. 式(1)中、基 $Q^3$ が

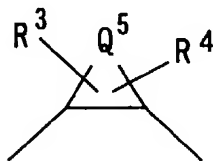


（基中、 $Q^5$ は炭素数3～6のアルキレン基または基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$ （基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じものを示す。）を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N,N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、ヒドロシアルキル基、カルボキシ基、カルボシアルキル基、アルコシカルボニル基、アルコシカルボニルアルキル基、アルコシカルボニルアミノ基、アルコシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコシカルバモイル基、N-アルコシカルバモイルアル



キル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

13. 式(1)中、基 $Q^5$ が

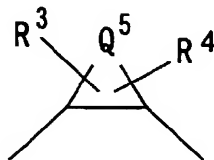


(基中、 $Q^5$ は基 $-(CH_2)_m-CH_2-A-CH_2-(CH_2)_n-$  (基中、 $m$ および $n$ は各々独立して0または1を示し、 $A$ は前記に同じものを示す。))を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、ア

ルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1~3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3~6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アル

キルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

14. 式(1)中、基 $Q^3$ が

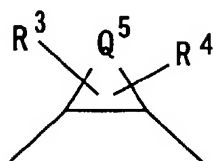


（基中、 $Q^5$ は炭素数3～6のアルキレン基を示し、 $R^3$ および $R^4$ は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキル

カルバモイルオキシアルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N，N－ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N－ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N－アルキルアミノカルボチオイル基、N，N－ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル(チオカルボニル)基を示す。

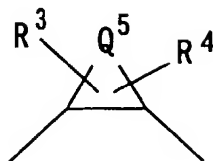
)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

15. 式(1)中、基 $Q^3$ が



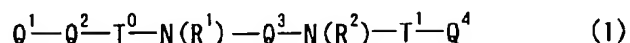
(基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基を示す。)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN－オキシド。

16. 式(1)中、基 $Q^3$ が



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数4のアルキレン基を示し、R<sup>3</sup>は水素原子を示し、R<sup>4</sup>はN、N-ジメチルカルバモイル基を示す。)である請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

#### 17. 一般式(1)

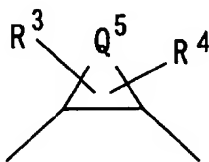


(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



(基中、Q<sup>5</sup>は基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(基中、mおよ

び $n$ は各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-NH-$ 、 $-NH-NH-$ 、 $-S-NH-$ 、 $-SO-NH-$ または $-SO_2-NH-$ を示す。) )を示し；

$R^3$ および $R^4$ は、 $Q^5$ を含む環上の炭素原子、窒素原子または硫黄原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコシアルキル基、ヒドロシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘ

テロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキシ基、カルバモイルオキシ基、アラキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲンアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシアアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示すか、あるいは、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。）を示し；

Q<sup>4</sup>は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるアリールアルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

T<sup>0</sup>は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し；

T<sup>1</sup>は、カルボニル基、スルホニル基またはチオカルボニル基を示す。)で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

18. Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、Q<sup>2</sup>が、単結合である請求項17記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

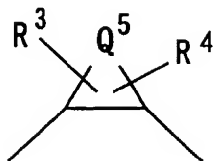
19. Q<sup>1</sup>が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置



置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項17または18記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

20. Q<sup>1</sup>上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>カルボキシアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5~6員の複素環式基、5~6員の複素環式基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基および5~6員の複素環式基-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基から選ばれる1~3個である請求項17~19のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

21. Q<sup>3</sup>が、



(基中、Q<sup>5</sup>は基－(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>－CH<sub>2</sub>－A－CH<sub>2</sub>－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－(基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じ。)を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N－アルキルアミノアルキル基、N，N－ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイル基、N－アルケニルカルバモイル基、N－アルケニルカルバモイルアルキル基、N－アルケニル－N－アルキルカルバモイル基、N－アルケニル－N－アルキルカルバモイルアルキル基、N－アルコキシカルバモイル基、N－アルキル－N－アルコキシカルバモイル基、N－アルコキシカルバモイルアルキル基、N－アルキル－N－アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N－アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N－ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN－アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N－ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルア

ミノアルキル基、オキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリー  
ルスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアル  
キルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アル  
コキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲンアシル基、N, N-ジアルキルア  
ミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル  
基、アルコキシアルキルスルホニル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアシル  
基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホ  
ニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、  
N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカ  
ルボニル）基を示す。）である請求項17～20のいずれか1項に記載の化合物、  
その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

22.  $Q^4$ が、基 $Q^4$ が置換基を有することもあるナフチル基、置換基を有する  
こともあるアントリル基、置換基を有することもあるフェナントリル基、置換基  
を有することもあるスチリル基、置換基を有することもあるフェニルエチニル基、  
置換基を有することもあるチエニルエテニル基、置換基を有することもあるピリ  
ジリエテニル基、置換基を有することもあるインデニル基、置換基を有すること  
もあるインダニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチル基、置換  
基を有することもあるベンゾフリル基、置換基を有することもあるイソベンゾフ  
リル基、置換基を有することもあるベンゾチエニル基、置換基を有することあ  
るインドリル基、置換基を有することもあるインドリニル基、置換基を有するこ  
ともあるイソインドリル基、置換基を有することもあるイソインドリニル基、置  
換基を有することもあるインダゾリル基、置換基を有することもあるキノリル基、  
置換基を有することもあるジヒドロキノリル基、置換基を有することもある4-  
オキソジヒドロキノリル基（ジヒドロキノリン-4-オン）、置換基を有する  
こともあるテトラヒドロキノリル基、置換基を有することもあるイソキノリル基、  
置換基を有することもあるテトラヒドロイソキノリル基、置換基を有することあ  
るクロメニル基、置換基を有することもあるクロマニル基、置換基を有するこ  
ともあるイソクロマニル基、置換基を有することもある4H-4-オキソベンゾ

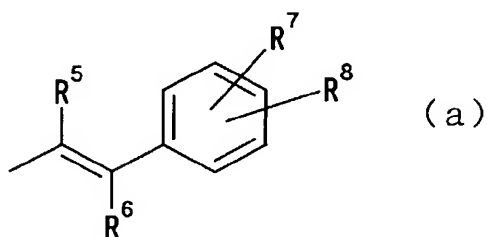
ピラニル基、置換基を有することもある3, 4-ジヒドロ-4H-4-オキソベンゾピラニル基、置換基を有することもある4H-キノリジニル基、置換基を有することもあるキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキナゾリニル基、置換基を有することもあるキノキサリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロキノキサリニル基、置換基を有することもあるシンノリニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもあるインドリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロインドリジニル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソチアゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイソオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾイミダゾリル基、置換基を有することもあるナフチリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロナフチリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるジヒドロピリドキナゾリニル基、置換基を有することもあるピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリドピリミジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるオ

キサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるチエノピロリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもある4-オキソーテトラヒドロシンノリニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 1-ジオキシ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジアジニル基、置換基を有することもある1, 2, 4-ベンゾオキサジアジニル基、置換基を有することもあるシクロペンタピラニル基、置換基を有することもあるチエノフラニル基、置換基を有することもあるフロピラニル基、置換基を有することもあるピリドオキサジニル基、置換基を有することもあるピラゾロオキサゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾチアゾリル基、置換基を有することもあるイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロイミダゾピリジル基、置換基を有することもあるピラジノピリダジニル基、置換基を有することもあるベンズイソキノリル基、置換基を有することもあるフロシンノリル基、置換基を有することもあるピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピラゾロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるヘキサヒドロチアゾロピリダジノピリダジニル基、置換基を有することもあるイミダゾトリアジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるベンゾオキセピニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾジアゼピニル基、置換基を有することもあるベンゾトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノジアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノトリアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラ

ヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基および置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基から選ばれる基である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

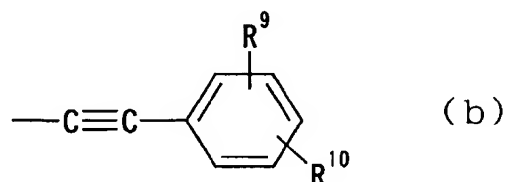
23.  $Q^4$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

24.  $Q^4$ が、

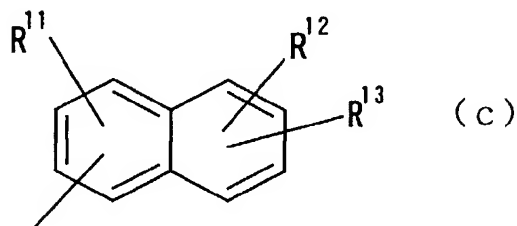


(基中、 $R^5$ および $R^6$ は、各々独立に水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、またはシアノ基、水酸基、ハロゲン原子、アルキル

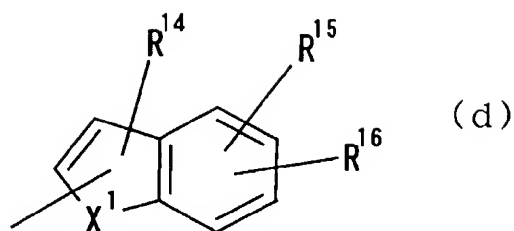
基、もしくはアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基を示し、 $R^7$ および $R^8$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。）、



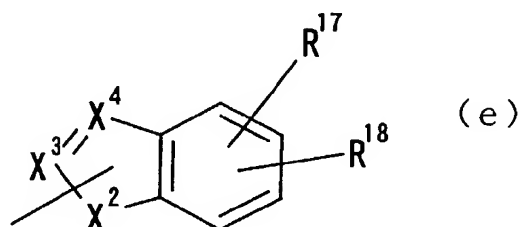
(基中、 $R^9$ および $R^{10}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



(基中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

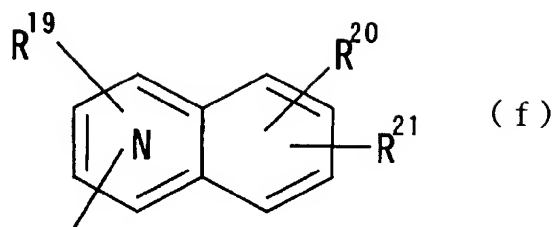


(基中、 $X^1$ は、 $CH_2$ 、 $CH$ 、 $NH$ 、 $NOH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、

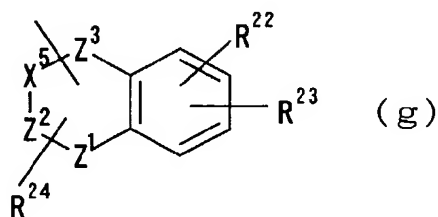


(基中、 $X^2$ は、 $NH$ 、 $N$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $X^3$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $X^4$ は $N$ 、 $C$ または $CH$ を示し、 $R^{17}$ および $R^{18}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、 $N$ -アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ が $C$ と $CH$ の組合せの場合およびともに $C$ または $CH$ である場合を除く。)、

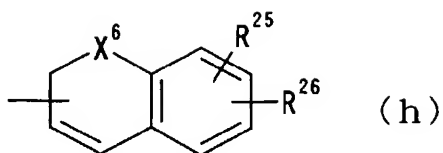




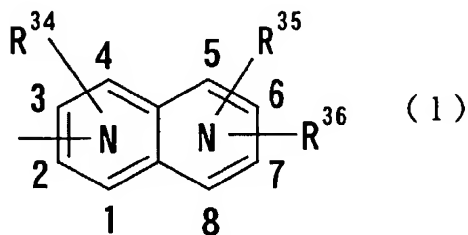
(基中、NはR<sup>19</sup>が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



(基中、X<sup>5</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、NまたはNHを示し、Z<sup>1</sup>はN、NHまたはOを示し、Z<sup>2</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、CまたはNを示し、Z<sup>3</sup>はCH<sub>2</sub>、CH、S、SO<sub>2</sub>またはC=Oを示し、X<sup>5</sup>-Z<sup>2</sup>はX<sup>5</sup>とZ<sup>2</sup>が単結合または二重結合で結合していることを示し、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示し、R<sup>24</sup>は水素原子またはアルキル基を示す。)、

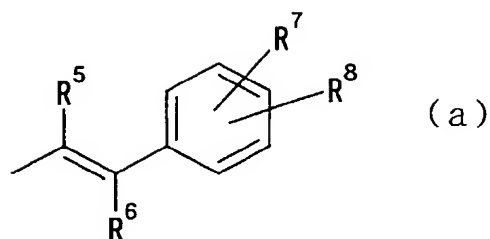


(基中、 $X^6$ はOまたはSを示し、 $R^{25}$ および $R^{26}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または、

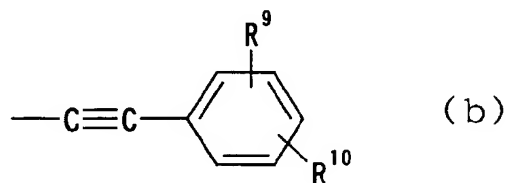


(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ および $R^{36}$ は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

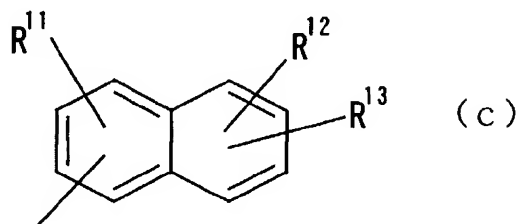
25.  $Q^4$ が、



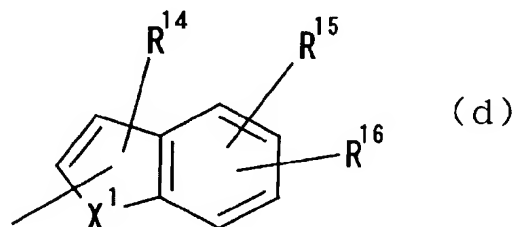
(基中、 $R^5$ および $R^6$ は各々独立して水素原子またはアルキル基を示し、 $R^7$ は水素原子を示し、 $R^8$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



(基中、 $R^9$ は水素原子を示し、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、

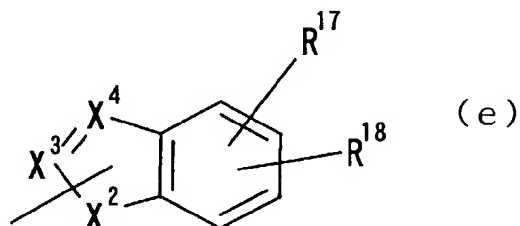


(基中、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{13}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、

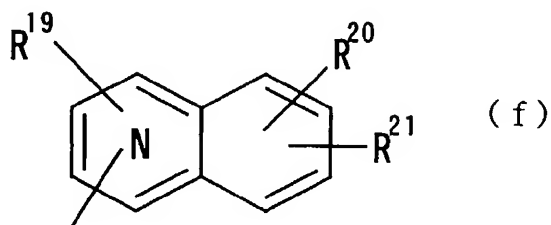


(基中、 $X^1$ は、NH、NOH、N、OまたはSを示し、 $R^{14}$ は水素原子、ハロゲン原子、アシル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモ

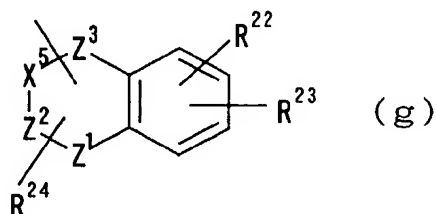
イル基またはアルキル基を示し、 $R^{15}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{16}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。）、



（基中、 $X^2$ は、NH、OまたはSを示し、 $X^3$ はN、CまたはCHを示し、 $X^4$ はN、CまたはCHを示し、 $R^{17}$ は水素原子を示し、 $R^{18}$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。ただし、 $X^3$ および $X^4$ がCとCHの組合せの場合およびともにCまたはCHである場合を除く。）、

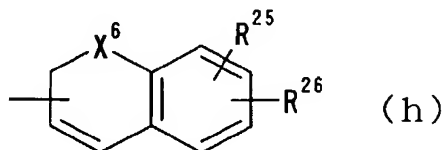


（基中、Nは $R^{19}$ が置換する環の炭素原子の1個または2個が窒素原子に置換されていることを示し、 $R^{19}$ および $R^{20}$ はいずれも水素原子を示し、 $R^{21}$ は、水素原子、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはハロゲノアルキル基を示す。）、

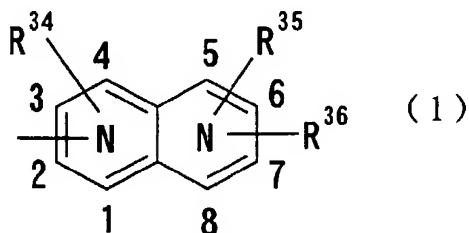


（基中、 $X^5$ は $CH_2$ 、CH、NまたはNHを示し、 $Z^1$ はN、NHまたはOを示し、 $Z^2$ は $CH_2$ 、CH、CまたはNを示し、 $Z^3$ は $CH_2$ 、CH、S、 $SO_2$ またはC=Oを示し、 $X^5-Z^2$ は $X^5$ と $Z^2$ が単結合または二重結合で結合していることを示し、

R<sup>22</sup>は水素原子を示し、R<sup>23</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示し、R<sup>24</sup>は水素原子を示す。）、



(基中、X<sup>6</sup>はOを示し、R<sup>25</sup>は水素原子を示し、R<sup>26</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、または



(基中、1～8の数字は位置を示し、それぞれのNは1～4の炭素原子のいずれか1個および5～8の炭素原子のいずれか1個がそれぞれ窒素原子1個で置換されていることを示し、R<sup>34</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>35</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>36</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)である請求項17～21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

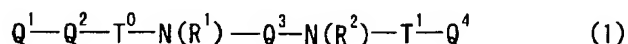
26. Q<sup>4</sup>が、4-クロロスチリル基、4-フルオロスチリル基、4-ブロモスチリル基、4-エチルスチリル基、4-クロロフェニルエチニル基、4-フルオロフェニルエチニル基、4-ブロモフェニルエチニル基、4-エチニルフェニルエチニル基、6-クロロ-2-ナフチル基、6-フルオロ-2-ナフチル基、6-ブロモ-2-ナフチル基、6-エチニル-2-ナフチル基、7-クロロ-2-ナフチル基、7-フルオロ-2-ナフチル基、7-ブロモ-2-ナフチル基、7-エチニル-2-ナフチル基、5-クロロインドール-2-イル基、5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモインドール-2-イル基、5-エチニルインドール-2-イル基、5-メチルインドール-2-イル基、5-クロロ-

4-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-クロロインドール-2-イル基、3-クロロ-5-フルオロインドール-2-イル基、3-ブロモ-5-フルオロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-クロロインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-フルオロインドール-2-イル基、5-クロロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-フルオロ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-ブロモ-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-エチニル-3-ホルミルインドール-2-イル基、5-クロロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-フルオロ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-ブロモ-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、5-エチニル-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)インドール-2-イル基、6-クロロインドール-2-イル基、6-フルオロインドール-2-イル基、6-ブロモインドール-2-イル基、6-エチニルインドール-2-イル基、6-メチルインドール-2-イル基、5-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、5-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、5-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-クロロベンゾチオフェン-2-イル基、6-フルオロベンゾチオフェン-2-イル基、6-ブロモベンゾチオフェン-2-イル基、6-エチニルベンゾチオフェン-2-イル基、6-メチルベンゾチオフェン-2-イル基、5-クロロベンゾフラン-2-イル基、5-フルオロベンゾフラン-2-イル基、5-ブロモベンゾフラン-2-イル基、5-エチニルベンゾフラン-2-イル基、5-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロ-4-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-クロロベンゾフラン-2-イル基、6-フルオロベンゾフラン-2-イル基、6-ブロモベンゾフラン-2-イル基、6-エチニルベンゾフラン-2-イル基、6-メチルベンゾフラン-2-イル基、5-クロロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-フルオロベンゾイミダゾール-2-イル基、5-ブロモベンゾイミダゾール-2-イル基、5-エチニルベンゾイミダゾール-2-イル基、

ールー2-イル基、6-クロロキノリン-2-イル基、6-フルオロキノリン-2-イル基、6-ブロモキノリン-2-イル基、6-エチニルキノリン-2-イル基、7-クロロキノリン-3-イル基、7-フルオロキノリン-3-イル基、7-ブロモキノリン-3-イル基、7-エチニルキノリン-3-イル基、7-クロロイソキノリン-3-イル基、7-フルオロイソキノリン-3-イル基、7-ブロモイソキノリン-3-イル基、7-エチニルイソキノリン-3-イル基、7-クロロシンノリン-3-イル基、7-フルオロシンノリン-3-イル基、7-ブロモシンノリン-3-イル基、7-エチニルシンノリン-3-イル基、7-クロロ-2H-クロメン-3-イル基、7-フルオロ-2H-クロメン-3-イル基、7-ブロモ-2H-クロメン-3-イル基、7-エチニル-2H-クロメン-3-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-2-イル基、6-クロロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-ブロモ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、6-エチニル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキナゾリン-2-イル基、2-クロロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-フルオロチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基、2-ブロモチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基または2-エチニルチエノ[2, 3-b]ピロール-5-イル基である請求項17~21のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

27. T<sup>1</sup>が、カルボニル基である請求項17~26のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

28. 一般式(1)



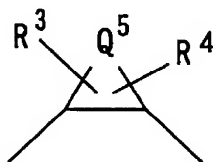
(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはア

ルコキシ基を示し；

Q<sup>1</sup>は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>2</sup>は、単結合、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q<sup>3</sup>は、下記の基



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基または基—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CH<sub>2</sub>—A—CH<sub>2</sub>—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—(基中、mおよびnは各々独立して0、1～3の整数を示し、Aは酸素原子、窒素原子、硫黄原子、—SO—、—SO<sub>2</sub>—、—NH—、—O—NH—、—NH—NH—、—S—NH—、—SO—NH—または—SO<sub>2</sub>—NH—を示す。)を示し；

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、Q<sup>5</sup>を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アル



コキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、ハロゲノアシル基、カルボキシアシル基、アミノアシル基、アシルオキシアシル基、アシルオキシアルキル

スルホニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環スルホニル基、N-アルキルアミノアシル基、N, N-ジアルキルアミノアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアシル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N, N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル(チオカルボニル)基を示すか、あるいは、 $R^3$ および $R^4$ は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

$Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリーラルケニル基、置換基を有することもあるアリーラルキニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリーラルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

$T^0$ は、カルボニル基またはチオカルボニル基を示し;

$T^1$ は、基- $C(=O)-C(=O)-N(R')$ -, 基- $C(=S)-C(=O)-N(R')$ -, 基- $C(=O)-C(=S)-N(R')$ -, 基- $C(=S)-C(=S)-N(R')$ -(基中、 $R'$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-A^1-N(R'')$ -(基中、 $A^1$ は置換基を有することもある炭素数1～5のアルキレン基を示し、 $R''$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-NH-$ 、基- $C(=S)-NH-$ 、基- $C(=O)-NH-NH-$ 、基- $C(=O)-A^2-C(=O)-$ (基中、 $A^2$ は単結合または炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-A^3-C(=O)-NH-$ (基中、 $A^3$ は炭素数1～5のアルキレン基を示す。)、基- $C(=O)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ 、基- $C(=S)-C(=NOR^a)-N(R^b)-$ (基中、 $R^a$ は水素原子、アルキル基またはア

ルカノイル基を示し、 $R^b$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=O)-N=N-$ 、基- $C(=S)-N=N-$ 、基- $C(=NOR^c)-C(=O)-N(R^d)-$ (基中、 $R^c$ は水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アリール基またはアラルキル基を示し、 $R^d$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)、基- $C(=N-N(R^e)(R^f))-C(=O)-N(R^g)-$ (基中、 $R^e$ および $R^f$ は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルカノイル基、アルキル(チオカルボニル)基を示し、 $R^g$ は水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示す。)またはチオカルボニル基を示す。)で表される請求項1記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

29.  $Q^1$ が、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基であり、 $Q^2$ が、単結合である請求項28記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

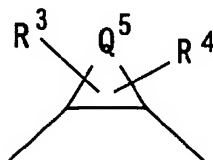
30.  $Q^1$ が、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピラノチアゾリル基、置換基を有することもあるフロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフロピリジル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリジル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピロロピリジル基、置換基を有することもあるピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロピリミジニル基、置換基を有することもあるオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロオキサゾロピリダジニル基、置換基を有することもあるピロロチアゾリル基、

置換基を有することもあるジヒドロピロロチアゾリル基、置換基を有することもあるピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるジヒドロピロロオキサゾリル基、置換基を有することもあるベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾチアゾリル基、置換基を有することもあるチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるジヒドロチアゾロピリミジニル基、置換基を有することもあるベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロベンゾアゼピニル基、置換基を有することもあるチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロアゼピニル基、置換基を有することもあるチエノアゼピニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノアゼピニル基、置換基を有することもある4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-5, 6-テトラメチレンチアゾロピリダジニル基、または置換基を有することもある5, 6-トリメチレン-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロピリダジニル基である請求項28または29に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

31. Q<sup>1</sup>上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>カルボキシアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルカルバモイル基、N, N-ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、1個または同種もしくは異種の2個の窒素、酸素または硫黄原子を含む5～

6員の複素環式基、5～6員の複素環式基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基および5～6員の複素環式基-アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基から選ばれる1～3個である請求項28～30のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

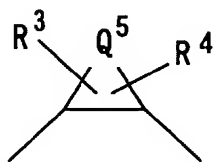
32. Q<sup>5</sup>が、



(基中、Q<sup>5</sup>は炭素数3～6のアルキレン基または基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-A-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(基中、mおよびnは各々独立して0または1を示し、Aは前記に同じ。))を示し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、ヒドロキシイミノ基、アルコキシイミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N,N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN,N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の複素環カルボニル基、置換基

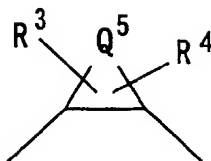
を有してもよい3～6員の複素環カルボニルオキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N，N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、オキソ基、アシルオキシ基、アシルオキシアルキル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、アルコキシカルボニルアシル基、カルボキシアシル基、アルコキシアルキルオキシカルボニル基、ハロゲノアシル基、N，N-ジアルキルアミノアシル基、アシルオキシアシル基、ヒドロキシアシル基、アルコキシアシル基、アルコキシアルキルスルホニル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアシル基、N，N-ジアルキルカルバモイルアルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアシル基、アミノカルボチオイル基、N-アルキルアミノカルボチオイル基、N，N-ジアルキルアミノカルボチオイル基またはアルコキシアルキル（チオカルボニル）基を示す。）である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはN-オキシド。

### 33. $Q^3$ が



（基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はアルキル基上に置換基を有してもよいN，N-ジアルキルカルバモイル基を示す。）である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

### 34. $Q^3$ が



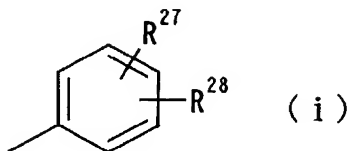
(基中、 $Q^5$ は炭素数4のアルキレン基を示し、 $R^3$ は水素原子を示し、 $R^4$ はN，N-ジメチルカルバモイル基を示す。)である請求項28～31のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

35.  $Q^4$ が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるフリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるピリミジニル基および置換基を有することもあるテトラゾリル基から選ばれる基である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

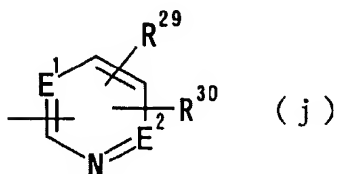
36.  $Q^4$ 上の置換基が、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、アミノ基、シアノ基、アミノアルキル基、ニトロ基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アシル基、アミジノ基、ヒドロキシアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルコキシ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～7のアルコキシカルボニル基が置換したアミジノ基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルケニル基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、窒素原子上に直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基が置換したモノまたはジアルキルカルバモイル基、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基および5～6員の含窒素複素環式基から選ばれる1～3個である請求項28～35のい

ずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

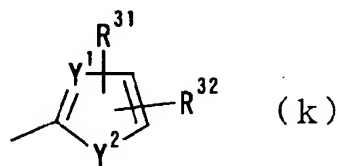
37. Q<sup>4</sup>が、



(基中、R<sup>27</sup>およびR<sup>28</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、



(基中、E<sup>1</sup>及びE<sup>2</sup>は、それぞれ独立してNまたはCHを示し、R<sup>29</sup>およびR<sup>30</sup>は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。)、または

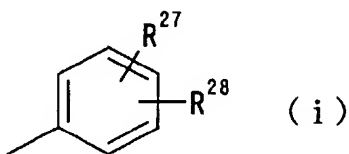


(基中、Y<sup>1</sup>はCHまたはNを示し、Y<sup>2</sup>は、-N(R<sup>33</sup>)- (基中、R<sup>33</sup>は水素原

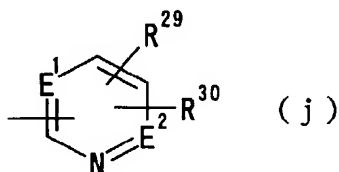


子または炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を示す。) 、 O または S を示し、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  は、各々独立に水素原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲンアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アシル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、アルコキシカルボニル基、アミジノ基またはアルコキシカルボニルアルキル基を示す。) である請求項 28 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物または N-オキシド。

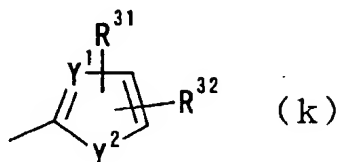
38.  $Q^4$  が、



(基中、 $R^{27}$  は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{28}$  は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、



(基中、 $E^1$  および  $E^2$  はそれぞれ独立して、N または CH を示し、 $R^{29}$  は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{30}$  は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)、または



(基中、 $Y^1$  は CH または N を示し、 $Y^2$  は、 $-N(R^{33})-$  (基中、 $R^{33}$  は水素原子または炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を示す。)、O または S を示し、 $R^{31}$  は、水

素原子またはハロゲン原子を示し、R<sup>32</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基またはアルキニル基を示す。)である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

39. Q<sup>4</sup>が、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-エチニルフェニル基、3-クロロフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-ブロモフェニル基、3-エチニルフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,4-ジブロモフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、4-ブロモ-3-メチルフェニル基、4-クロロ-2-メチルフェニル基、4-フルオロ-2-メチルフェニル基、4-ブロモ-2-メチルフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジブロモフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、4-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、4-エチニル-3-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、5-エチニル-2-ピリジル基、4-クロロ-5-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-4-フルオロ-2-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、5-エチニル-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリダジニル基、6-フルオロ-3-ピリダジニル基、6-ブロモ-3-ピリダジニル基、6-エチニル-3-ピリダジニル基、5-クロロ-2-チアゾリル基、5-フルオロ-2-チアゾリル基、5-ブロモ-2-チアゾリル基または5-エチニル-2-チアゾリル基である請求項28～34のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

40.  $T^1$ が、基-C(=O)-C(=O)-N(R')-、基-C(=S)-C(=O)-N(R')-、基-C(=O)-C(=S)-N(R')-または基-C(=S)-C(=S)-N(R')-である請求項28～39のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

41. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する医薬。

42. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する活性化血液凝固第X因子阻害剤。

43. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血液凝固抑制剤。

44. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

45. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを含有する脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤。

46. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

47. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、医薬製造のための使用。

48. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、活性化血液凝固第X因子阻害剤製造のための使用。

49. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒

和物またはそれらのN-オキシドの、血液凝固抑制剤製造のための使用。

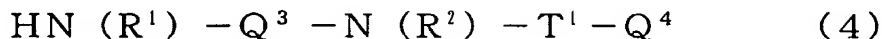
50. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、血栓または塞栓の予防および／または治療剤製造のための使用。

51. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防剤および／または治療剤製造のための使用。

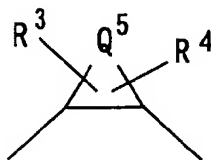
52. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法。

53. 請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの有効量を投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

54. 下記の一般式（4）

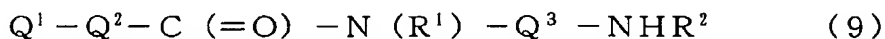


（式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{T}^1$ は、請求項1記載のものを示し、 $\text{Q}^3$ は、下記の基

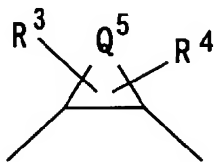


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項1記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

55. 下記の一般式(9)

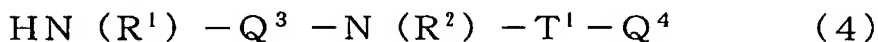


(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項1記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、 $Q^3$ は、下記の基

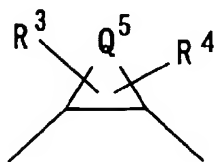


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項1記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

56. 下記の一般式(4)



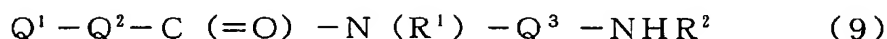
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $T^1$ は、請求項17記載のものを示し、 $Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項17記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置

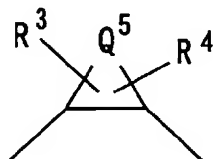
換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

57. 下記の一般式(9)



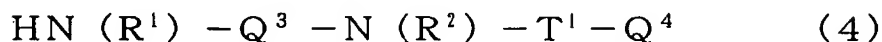
(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項17記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

$Q^3$ は、下記の基

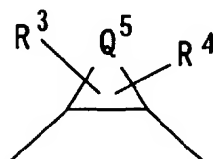


(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項17記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

58. 下記の一般式(4)



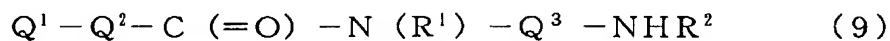
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $T^1$ は、請求項28記載のものを示し、 $Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項28記載のものを示す。)を示し、 $Q^4$ は、置

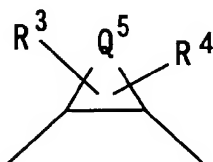
換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

59. 下記の一般式(9)



(式中、 $Q^2$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、請求項28記載のものを示し、 $Q^1$ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し、

$Q^3$ は、下記の基



(基中、 $Q^5$ 、 $R^3$ および $R^4$ は請求項28記載のものを示す。)を示す。)で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシド。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06141

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04,  
513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 4365, 437, A61K31/444,  
4545, 454, 4439, 4709, 4725, 501, 502, 496, 517, 5025, 519, 5377,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04,  
513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 4365, 437, A61K31/444,  
4545, 454, 4439, 4709, 4725, 501, 502, 496, 517, 5025, 519, 5377,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01/74774 A1 (Daiichi Pharm. Co., Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), (Family: none)	1-51, 54-59
A	WO 00/09480 A1 (Daiichi Pharm. Co., Ltd.), 24 February, 2000 (24.02.00), (Family: none)	1-51, 54-59
X	WO 00/64902 A2 (Chirotech Technology Ltd.), 02 November, 2000 (02.11.00), RN=174810-09-4 etc. & US 6313320 B1	1, 2, 10, 12, 14, 41, 46, 47
X	EP 947510 A1 (BASF AG), 06 October, 1999 (06.10.99), RN=245503-34-8 & DE 19814801 A1 & JP 11-322725 A	1-4, 10, 12, 14, 41, 46, 47

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
04 September, 2002 (04.09.02)

Date of mailing of the international search report  
17 September, 2002 (17.09.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06141

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/32225 A2 (The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior Univ.), 01 July, 1999 (01.07.99), RN=172138-95-3 etc. & US 6130349 A & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-6,9,10,12, 14,17,20,23, 27,41,46,47
X	WO 97/10853 A2 (Institut Fuer Diagnostikforschung GmbH an der Freien Univ.), 27 March, 1997 (27.03.97), RN=188987-58-8 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A2	1,2,10,12, 13,17,21,27, 41,46,47
X	J. Chromatogr., A, (1996), 724(1 and 2), pages 79 to 90, RN=176957-04-3 etc.	1-7,9,10,12, 14,41,46,47
X	WO 01/7440 A1 (Boehringer Ingelheim Pharm., Inc.), 01 February, 2001 (01.02.01), RN=321723-15-3 & BR 2000012666 A & NO 2002000275 A	54
X	WO 00/76942 A1 (RHODIA CHIMIE), 21 December, 2000 (21.12.00), RN=313342-14-2 etc. & FR 2795070 A & FR 2800371 A1 & EP 1185488 A1	54
X	WO 00/59913 A1 (Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.), 12 October, 2000 (12.10.00), RN=299900-09-7 & CN 1271731 A & JP 2000-351782 A & EP 1167369 A1	54,55
X	WO 99/54308 A1 (Du Pont Pharm. Com.), 28 October, 1999 (28.10.99), RN=247149-06-0 & CA 2322204 A & AU 9936548 A & EP 1071668 A1 & BR 9909597 A & JP 2002-512230 A & WO 02/34721 A1	54,58,59
X	WO 98/57952 A1 (Sepracor Inc.), 23 December, 1998 (23.12.98), RN=218463-00-4 etc. & AU 9882586 A	54,55
X	EP 602306 A1 (American Cyanamid Co.), 22 June, 1994 (22.06.94), RN=163881-42-3 & US 5430150 A & CN 1097192 A & AU 9350699 A & CA 2111454 A & JP 7-330733 A & FI 9305644 A & NO 9304628 A & HU 65708 A & ZA 9309432 A	54,55

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06141

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 92/4017 A1 (Upjohn Co.), 19 March, 1992 (19.03.92), RN=142116-61-8 etc. & AU 9185012 A	54
X	WO 86/7257 A2 (Upjohn Co.), 18 December, 1986 (18.12.86), RN=108577-09-9 etc. & EP 224566 A1 & JP 63-500796 A & EP 263208 A2	54
X	WO 94/20062 A2 (Sphinx Pharm. Co.), 15 September, 1994 (15.09.94), & CA 2157412 A & AU 9462527 A & EP 687249 A1 & JP 9-503994 A & ZA 9401478 A	1-4, 9, 10, 12-14, 17, 20, 21, 23, 27, 41, 46, 47
X	WO 98/45262 A1 (Menarini Ricerche S.P.A.), 15 October, 1998 (15.10.98), & ZA 9802952 A & AU 9875228 A	54, 55
X	Tetrahedron, (1997), 53(26), P.8739-50	54, 56

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/06141

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 52, 53

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 52 and 53 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

As stated in page 2 C., there had been publicly known a large number of compounds as set forth in claim 1. Thus, the compounds as set forth in claim 1 cannot be regarded as having a technical relationship involving any special technical feature. Thus, this application has no unity.

(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP02/06141

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P7/02, 9/10, 29/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61P7/02, 9/10, 29/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

As discussed above, there had been publicly known a very large number of the compounds as set forth in claim 1 and thus it is very difficult to cite all of documents here. Therefore, typical documents are exclusively cited in this international search report.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 4365, 437, A61K31/444, 4545, 454, 4439, 4709, 4725, 501, 502, 496, 517, 5025, 519, 5377, A61P7/02, 9/10, 29/00</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K31/428, 429, 4365, 437, A61K31/444, 4545, 454, 4439, 4709, 4725, 501, 502, 496, 517, 5025, 519, 5377, A61P7/02, 9/10, 29/00</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAPLUS, REGISTRY (STN)</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001. 10. 11 (ファミリーなし)</td> <td>1-51, 54-59</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 00/09480 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2000. 02. 24 (ファミリーなし)</td> <td>1-51, 54-59</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	PX	WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001. 10. 11 (ファミリーなし)	1-51, 54-59	A	WO 00/09480 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2000. 02. 24 (ファミリーなし)	1-51, 54-59
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
PX	WO 01/74774 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2001. 10. 11 (ファミリーなし)	1-51, 54-59									
A	WO 00/09480 A1 (DAIICHI PHARM. CO., LTD.) 2000. 02. 24 (ファミリーなし)	1-51, 54-59									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>04. 09. 02</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>17.09.02</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>富永 保</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3490</p>									

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/64902 A2(CHIROTECH TECHNOLOGY LIMITED.) 2000. 11. 02 RN=174810-09-4 etc. & US 6313320 B1	1, 2, 10, 12, 14 , 41, 46, 47
X	EP 947510 A1(BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 1999. 10. 06 RN=245503-3 4-8 & DE 19814801 A1 & JP 11-322725 A	1-4, 10, 12, 14 , 41, 46, 47
X	WO 99/32225 A2(THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIV.) 1999. 07. 01 RN=172138-95-3 etc. & US 6130349 A & CA 2309661 A & AU 9917711 A & EP 1049537 A & JP 2001-526111 A	1-6, 9, 10, 12, 14, 17, 20, 23, 27, 41, 46, 47
X	WO 97/10853 A2(INSTITUT FUER DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH AN DER FREIEN UNIV.) 1997. 03. 27 RN=188987-58-8 & CA 2232340 A & AU 9713005 A & EP 851771 A2	1, 2, 10, 12, 13, 17, 21, 27, 41, 46, 47
X	J. Chromatogr., A, (1996), 724(1 and 2), p. 79-90 RN=176957-04-3 etc.	1-7, 9, 10, 12, 14, 41, 46, 47
X	WO 01/7440 A1(BOEHRINGER INGELHEIM PHARM., INC.) 2001. 02. 01 RN=321723-15-3 & BR 2000012666 A & NO 2002000275 A	54
X	WO 00/76942 A1(RHODIA CHIMIE) 2000. 12. 21 RN=313342-14-2 etc. & FR 2795070 A & FR 2800371 A1 & EP 1185488 A1	54
X	WO 00/59913 A1(YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 2000. 10. 12 RN=2999 00-09-7 & CN 1271731 A & JP 2000-351782 A & EP 1167369 A1	54, 55
X	WO 99/54308 A1(DU PONT PHARM. COM.) 1999. 10. 28 RN=247149-06-0 & CA 2322204 A & AU 9936548 A & EP 1071668 A1 & BR 9909597 A & JP 2002-512230 A & WO 02/34721 A1	54, 58, 59
X	WO 98/57952 A1(SEPRACOR INC.) 1998. 12. 23 RN=218463-00-4 etc. & AU 9882586 A	54, 55
X	EP 602306 A1(AMERICAN CYANAMID CO.) 1994. 06. 22 RN=163881-42 -3 & US 5430150 A & CN 1097192 A & AU 9350699 A & CA 2111454 A & JP 7-330733 A & FI 9305644 A & NO 9304628 A & HU 65708 A & ZA 9309432 A	54, 55

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 92/4017 A1 (UPJOHN CO.) 1992.03.19 RN=142116-61-8 etc. & AU 9185012 A	54
X	WO 86/7257 A2 (UPJOHN CO.) 1986.12.18 RN=108577-09-9 etc. & EP 224566 A1 & JP 63-500796 A & EP 263208 A2	54
X	WO 94/20062 A2 (SPHINX PHARM. CO.) 1994.09.15 & CA 2157412 A & AU 9462527 A & EP 687249 A1 & JP 9-503994 A & ZA 9401478 A	1-4, 9, 10, 12-14, 17, 20, 21, 23, 27, 41, 46, 47
X	WO 98/45262 A1 (MENARINI RICERCHE S. P. A.) 1998.10.15 & ZA 9802952 A & AU 9875228 A	54, 55
X	Tetrahedron, (1997), 53(26), P. 8739-50	54, 56

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 52, 53 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲52, 53に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

第2頁C. に記載されるように、請求の範囲1に記載された化合物は多数が公知であるから、請求の範囲1に記載された化合物群が、特別な技術的特徴を含む技術的關係にあるとはいえない。したがって、本出願は単一性を有するものではない

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



上記のように、請求の範囲 1 に記載された化合物は極めて多数が公知であり、その全ての引用文献をここに掲げるのは極めて困難である。したがって、この国際調査報告では代表的な文献のみを掲げた。